

Aus der Abteilung
für Zentrale Aufnahme, Munderkrankungen und Röntgenologie
(Leiter: Professor Dr. Dr. Dieter Herrmann)
der Klinik und Poliklinik
für Zahn-, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des
Fachbereiches Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der
Freien Universität Berlin

ZUR FRAGE DER RAUCHERMELANOSE DER MUNDSCHLEIMHAUT

Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Semih ÖZBAYRAK
aus Antakya/Türkei

1983





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Abteilung für
Zentrale Aufnahme, Munderkrankungen und Röntgenologie
(Leiter: Professor Dr. Dr. Dieter Herrmann)
der Klinik und Poliklinik
für Zahn-, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des
Fachbereiches Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der
Freien Universität Berlin

ZUR FRAGE DER RAUCHERMELANOSE
DER MUNDSCHLEIMHAUT

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Semih ÖZBAYRAK
aus Antakya - Türkei

Referent: Prof.Dr.Dr. Dieter Herrmann

Korreferent: Prof. Dr. Franz Klaschka

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 23.11.1983

Meiner Frau Zümrüt

ÜBERSICHT

I.	EINLEITUNG	
II.	ALLGEMEINER TEIL	8
	1. Erscheinungsformen der verschiedenen Farbveränderungen im allgemeinen	8
	2. Erscheinungen der Melaninpigmentation speziell der Haut (Melanoplakie)	11
	3. Hyperpigmentierte Veränderungen der Mundschleimhaut	17
	4. Histologie der Melaninbildung	25
	5. Biochemie der Melaninbildung	28
	6. Funktion des Melanins	33
	7. Tabakrauchen, Wirkung auf die Schleimhaut und Überblick über die Inhaltsstoffe des Tabaks	35
	8. Erythem, Entzündung und Oberflächentemperaturmessungen	38
III.	SPEZIELLER TEIL	41
	1. Untersuchung der Patienten	41
	2. Statistisches Ergebnis der Untersuchung	45
	3. Klassifikation der Gingiva propria-Pigmentierung und Korrelation zum Zigarettenkonsum	49
	4. Lokalisation der Pigmentierung bei Rauchermelanosis	54
	5. Korrelation zwischen festgestellter Pigmentierung und Rauchen, Medikamenteneinnahme, Alkohol und Krankheiten	55
	6. Histologischer Nachweis des Melanins	59
	7. Temperaturverhältnisse während des Rauchens	63
IV.	DISKUSSION	73
V.	ZUSAMMENFASSUNG	81
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	82
VII.	ANHANG	97

I. EINLEITUNG

Die rassisch bedingte idiotypische Melaninpigmentierung der oralen Schleimhaut, besonders des Zahnfleisches, ist in der zahnmedizinischen und dermatologischen Literatur bekannt. Dieses Thema wird von den Anthropologen erstaunlicherweise wenig behandelt, verglichen mit den sonst so detaillierten Angaben.

5 - 6 % der nordeuropäischen Bevölkerung mit blauer Iris, blondem Haar und heller Haut, ohne Einnahme pigmentbildungsfördernder Medikamente oder pigmentbildender Erkrankungen sollen auch von solcher Pigmentierung betroffen sein.

Eine Hyperpigmentierung der Gingiva propria bei Nordeuropäern, die auf das Rauchen zurückgeführt wird, ist kürzlich von HEDIN (34) mitgeteilt worden.

Das Ziel dieser Arbeit soll es sein, Pigmentierungen der Mundschleimhaut in der Berliner Bevölkerung unter besonderer Berücksichtigung des Rauchens zu untersuchen.

II. ALLGEMEINER TEIL

1. Erscheinungsformen der verschiedenen Farbveränderungen im allgemeinen

Um die vielen Möglichkeiten von Hautverfärbungen allgemein zu erfassen, kann man vom "Hautkolorit" GREITHER (29) ausgehen, welches durch Einlagerungen von Stoffen mit einer Eigenfarbe in Zellen und Gewebe hervorgerufen wird. Nach ihrer Herkunft ist es zweckmäßig, endogene und exogene Pigmentierungen zu unterscheiden. Außerdem kann es auch durch Veränderungen der Blutgefäße bedingte Farbveränderungen oder durch Flüssigkeit gefüllte, verfärbt aussehende Hohlräume wie zystische Kavitäten geben.

Exogene Pigmentierungen

- a. Pneumoconiosis: exogene Pigmentierung der Lunge.
Ruß- und Kohlepartikel-Ansammlungen in der Lunge und Lymphknoten werden Anthracosis genannt. Ansammlung des eingeatmeten Eisenstaubs in der Lunge bezeichnet man als Siderosis.
- b. Farbstoff-Ablagerungen als Tätowierung:
Schmuck-Tätowierungen der Haut werden mit verschiedenfarbigen Tuschen gesetzt. Schmutz-Tätowierungen entstehen durch in Haut- oder Schleimhautverletzungen eingedrungene Korpuskel von Schmutz, Staub, Metallen, Pulver, Amalgam-Tätowierungen, Bleistiftverletzungsverfärbungen u.s.w.
- c. Chemische Verfärbungen: Verfärbungen durch Teerprodukte, Cignolin u.s.w.

d. Farbstoffablagerungen durch die Nahrung:

Lipochrom: Karotin ist nicht nur aufgrund seiner Fettlöslichkeit im subcutanen Hautfett und in manchen Organen wie Corpus Luteum, Leber, Fettgewebe, Serum, Nebennierenrinde, sondern auch im Bereich der Hornschicht nachweisbar.

e. Farbstoffablagerungen durch Mikroorganismen:

z.B.: schwarzes Pigment durch Bacteriodes melaninogenicus in der Zahnplaque NAKAMURA u. Mitarb. (68), OKUDA u. Mitarb. (71). Ephelidenähnliche Pigmentationen in den hyperkeratotischen Bezirken der Haut bei der Pinto-Krankheit durch Treponema carateum CORTES (13).

Endogene Pigmentierungen (in Zellen gebildete oder gespeicherte Farbstoffe)

- a. Hämatogener Natur: Hämoglobin und seine Abbauprodukte wie Hämosiderin und Ferritin. Z.B. blaugraue unregelmäßige fleckförmige Hautpigmentation nach mechanischem Trauma. Aber auch nach Gabe von Minocyclin als Hämosiderinablagerung, bzw. durch ein Pigment mit ähnlichen Färbeeigenschaften, vielleicht ein Abbauprodukt des Medikamentes FENSKE u. Mitarb. (21).
- b. Produkte der Melanocyten: Melaninhaltige Granula (Melanosomen) werden von Epithelzellen phagozytiert oder in subepithelialen Bindegewebszellen gespeichert.
- c. Lipopigmente: Abnützungs- oder Alterspigment genanntes Lipofuszin tritt als unverdaubarer Inhalt membranbegrenzter, postlysosomaler Residualkörper



besonders zahlreich an alten Tieren oder Menschen auf SCHROEDER (82). Es befindet sich am meisten in der Leber, Myocardium, Nervensystem, Skelettmuskulatur. In der Mundhöhle ist es in der Zungenmuskulatur und Planum bukkale zu finden DAYAN u. Mitarb. (15).

d. Endogene Pigment-Metalle: Arsen, Blei, Wismut, Silber, Kupfer, Gold, Quecksilber. Einige klinische Beispiele:

- chronische Bleivergiftung: Ein Teil des angesammelten Bleis pendelt im Tagesrythmus zwischen Blut und Depotorganen hin und her, wie Knochen und Niere STÖFEN (87). Mitunter Bleisaum an der marginalen Gingiva und eventuell Bleikolorit der Haut. GRABEN u.a. (27).

- Argyrie: Einlagerungen von Silber in der Haut und in Schleimhäuten nach langdauernder interner Behandlung mit silbersalzhaltigen Medikamenten. Als Berufskrankheit bei Arbeitern, die Kontakt mit Silber haben (Beginn mit zartgrauer Verfärbung der Gingiva).

- Chrysiasis: Heute selten gewordene bläuliche bis aschfarbene Hyperpigmentation nach Goldtherapie.

Verfärbungen durch körpereigene Substanzen gelten als normal, wenn sie durch Melanin oder als Nichtmelanin wie Hämoglobin, Oxyhämoglobin, Carotinoide verursacht werden. Pathologisch sind dagegen die Verfärbungen durch Methämoglobin, Sulphhämoglobin, Carboxyhämoglobin, Bilirubin, Biliverdin, Hämosiderin, Ochronosepigment, Amyloid und Mastzellenreticulose MITTERMEIER (65).

2. Häufigste Erscheinungen der abnormen Melanin-pigmentation überwiegend der Haut (= Melanoplakie)

Die Aktivierung einer Pigmentproduktion ist unabhängig von der Zahl der Melanozyten, sondern betrifft lediglich deren Stoffwechsel (weiße und dunkle Rassen unterscheiden sich nicht durch die Zahl der Melanozyten voneinander). Die Variationen in der Natur und die Menge der Pigmentkörnchen bestimmen die verschiedenen Hautfarben. Was der Haut verschiedene Färbungen verleiht, ist nicht das Vorhandensein verschieden gefärbter Stoffe in den Geweben, denn alle besitzen schwarze Körnchen GREITHER (29), HERZBERG (41), LESTER/MILLOT (53), STÜTTGEN (89).

Melaninpigmentierung wird von peripheren (physikalisch chemisch) und zentralen (hormonell, stoffwechselbedingte) Mechanismen gesteuert.

a. Endokrin bedingte Hyperpigmentierungen:

Auch beim Menschen wirken ACTH und MSH pigmentierungsfördernd, was durch i.m. Injektionen dieser Hormone nachweisbar wurde. Die antagonistische Wirkung von Melatonin in der menschlichen Haut zur Aufhellung der Pigmentierung ist nicht nachgewiesen HERRMANN/IPPEN/SCHAEFER/STÜTTGEN (40). Bei folgenden Krankheiten und Zuständen werden auffallende Pigmentierungen beobachtet:

- Morbus Cushing
- Morbus Addison
- Hypophysentumoren
- Morbus Basedow
- Chloasma unterinum
- Morbus Recklinghausen (Ostitis cystica generalisata = Neurofibromatose
- Akromegalie

- Gestagene Überproduktion
- Östrogene Überproduktion

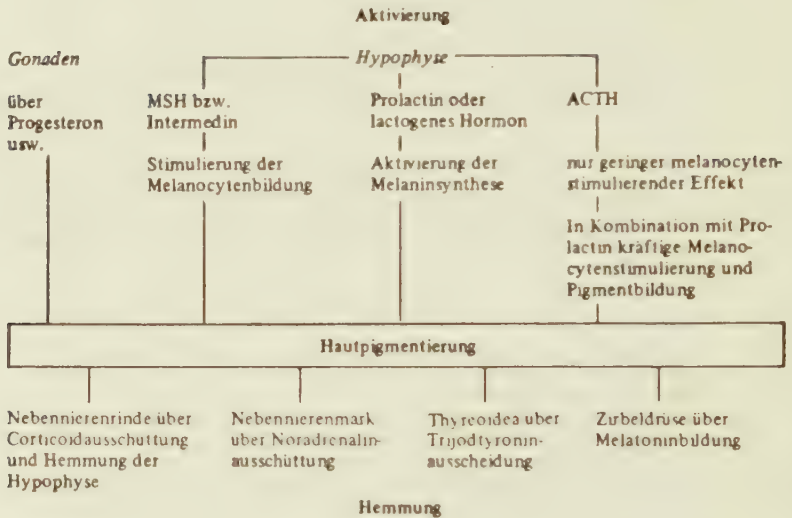


Abb.1: Die hormonelle Steuerung der Hautpigmentierung
(n. IPPEN)

b. Hyperpigmentation bei Systemerkrankungen in Kombination mit Stoffwechselstörungen:

Deutliche Pigmentationen werden besonders bei folgenden Krankheiten beobachtet:

- Pellegra
- Porphyrie
- Hämochromatose
- Alkaptonurie

- Peutz-Jaegher Syndrom
- Albright-Syndrom
- Neoplasien
- Landsteichermelanodermie

c. Örtliche Vermehrung des Melaninpigments

- Epheliden (Sommersprossen)
- Lentigines
- Mongolenfleck
- Incontinentia pigmenti
- Nävi
- Xeroderma pigmentosum
- Melanosis circumscripta praeblastomatosa (Morbus Dubreuil)
- Malignes Melanom (Melanoblastom)
- Juveniles Melanom
- Granuloma pedikularum
- Sklerodermie
- Acanthosis nigricans
- Pigmentogene Parakteratose Peribuccale
- Linea fusca

d. Postflammatorische (postläsionelle) Pigmentationen

Entzündung übt einen Reiz auf die Melanogenese in der Basalzellschicht des Epithels der Haut aus, so daß nach Abklingen der Entzündung eine leichtere oder stärkere Braunfärbung im ehemaligen Entzündungsbereich eintreten kann DANIEL/MÜLLER (14), DOERR/SEIFERT/UEHLINGER (16), GREITHER (29), LESTER/MILLOT (53), MARTIN/SALLER (57), MURAT (67), STÜTTGEN (89).

Ein Beispiel ist die pigmentierte Abheilung bei Lichen ruber planus, diese tritt aber an der Mundschleim-

haut äußerst selten auf. Einzelne Fälle wurden von HALTER (31), COOKE (12) und BATAILLE/MARSAN (4) beobachtet.

Im Verlauf einer Entzündung dehnt sich der Melanozytenschleier im Bereich der Epidermis aus und füllt die intercellulären Räume STÜTTGEN/SCHAEFER (90). Zahlreiche ausgedehnte Dermatosen können mehr oder weniger ausgeprägte, disseminierte, fleckige Hyperpigmentierungen zur Folge haben. Zu nennen sind vor allem Lichen ruber pigmentosus, Pemphigus vulgaris, Neurodermitis diffusa, Urticaria mit Pigmentierung, Impetigo contagiosa, postphlebische venöse Insuffizienz, Syphilis.

Lokale Pigmentbildung wird auch als Folge lang andauernder thermischer Reize angetroffen MARTIN/SALLER (57), STÜTTGEN/SCHAEFER (90), TAHSINOĞLU (92), TANAY (93). Bekanntes Beispiel dafür ist die Hidako-Pigmentierung. Es ist der Fleck im Handteller des japanischen Banto, oder die dunkle Stelle auf dem vorderen Bauchband bei alten Japanern; diese wird durch den Taschenofen hervorgerufen, jener entsteht durch häufiges Wärmen der Hände über dem offenen Kohlenbecken.

Lokale Melaninpigmentierungen können auch als Folge lang andauernder mechanischer Reize entstehen. FASSKE/MORGENROTH (20), HANEKE (33), STÜTTGEN/SCHAEFER (90). Als Beispiel dafür in der Mundhöhle sind die geringe Zunahme der Mundschleimhautpigmentierungen bei Parafunktionen HANEKE (32,33), Druckpigmentierungen auf der Haut durch Knöpfe, Korsetts, Hosenhalter, eng sitzende Kleider FASSKE/MORGENROTH (20), MURAT (67), STÜTTGEN/SCHAEFER (90), TANAY (93).

e. Hyperpigmentierung nach Strahlenexposition

Wärme, Röntgen- und Sonnenstrahlen verursachen Hyperpigmentation. Die häufigsten sind:

- Hyperpigmentation nach Dermatitis solaris.
- Seemanns- oder Landmannshaut bei chronischer Lichtexposition.
- Pigmentierte pellagroide Erytheme bei Vitamin B-Avitaminose.
- Lange persistierende Hyperpigmentierungen nach Photosensibilisierung, meist im Anschluß an vorangehende Dermatitis (Medikamente, ätherische Öle etc.)
- Melanosis Riehl: fleckenhafte Hyperpigmentierung im Bereich der Stirn, der Wangen, der seitlichen Halspartien und der vorderen Brust. Die Ursachen dafür sind die Mangelernährung (genannt auch Kriegsmelanose), endogene Faktoren und dazu Lichtexpositionen.
- Berloque-Dermatitis (Kölnischwasser-Dermatitis): Die mit den kosmetischen Wässern, im allgemeinen handelt es sich um Furokumarine, befeuchtete Haut zeigt nach Sonnenbestrahlung Erytheme, deren Nachpigmentierung eine besondere Dauerhaftigkeit zeigt.
- Melanodermatitis toxica (Hoffmann-Habermann): Ausgelöst wird sie durch Kontaktnoxen (chemische Faktoren), wie Schmierölen, technischen Fetten, Teerdämpfen etc. und dazu Lichtexposition (toxische Photodermatosen).
- Typische schmutzig-braune Verfärbungen an belichteten, sonnenexponierten Hautstellen (Photodermatose) bei langzeitiger Medikation mit Tetracyclin. FENSKE u. Mitarb. (21).

f. Melaninpigmentierung durch Medikamente
(ohne Sonnenexposition)

- Pigmentiertes fixes Arzneimittlexanthem: Es handelt sich um scharf begrenzte, auf Grund häufiger Rezidive in loco braun-violett pigmentierte Flecken.
Solche Pigmentierungen wurden beobachtet nach Kontakt mit Phenolverbindungen wie Phenolphthalein und Phenothiazin und werden unter anderem mit der Verwendung dieser Substanzen im Rahmen der Wunddesinfektion in Zusammenhang gebracht GRAY (28), MURAT (67), TAHSINOĞLU (92).
- Hyperpigmentationen nach langzeitiger Einnahme oraler Antikonzeptiva, RESNIK (78), oder Sedativa sind auch beschrieben worden GRAY (28).
- Bei Einnahme von Anti-Malaria-Mitteln: Durch Amodiquin (Camoquin) und Atebrin (Quinarin hydrochlorid) entsteht eine Melaninvermehrung besonders an den lichtexponierten Partien GIANSAANTI (26), KLINGMÜLLER (46), MURAT (67). Bei Resochin (Chlorquin) Anwendung kann insbesondere der harte Gaumen und die Lippenschleimhaut durch eisenhaltige Pigmente, Melanin und ander Pigmente grau verfärbt werden GIANSAANTI (26), HERRMANN (38), ZACHARIAE (96).
- Eine andere teilweise Zunahme der Hyperpigmentierung ist unter toxisch depigmentierten Arealen bei der lokalen Behandlung von Hyperpigmentationen mit Hydrochinonmonobenzyläther zu beobachten HEILGEIMER/BALDA (37).
- Der teils durch Arsenablagerung, teils aber durch echte Melaninvermehrung bei Langzeittherapie

mit arsenhaltigen Präparaten entstandene Zustand bezeichnet man als Arsenmelanose.

3. Hyperpigmentierte Veränderungen der Mundschleimhaut

a. Exogene Pigmentierungen

- Amalgamtätowierung: Durch direkte Einlagerung von Amalgampartikeln entstehen schiefergraue bis grau-blaue Pigmentflecken an den Mundschleimhaut, insbesondere in gingivalen Bereichen. Einsprengungen von Amalgampartikeln in Verletzungen der Gingiva, aber auch der Wange und der Zunge bei Kronenpräparationen von amalgamgefüllten Zähnen, sind die Voraussetzungen dafür HERRMANN (38). Ablagerungen von Amalgambestandteilen durch Korrosion können auch bei retrograden Amalgamfüllungen zu relativ großflächigen auffallenden Pigmentierungen führen. Als seltene Tätowierungen der Mundhöhle sollen Einlagerungen der Pigmente durch abgebrochene Kopier- und Bleistiftspitzen erwähnt werden.
- Metallsaum der Gingiva durch Schwermetallvergiftungen: Durch geänderte therapeutische Anwendung der Metalle wie Wismut, Quecksilber und durch verbesserten Arbeitsschutz im Umgang mit Blei und Kupfer zählen sie zu den Raritäten. Bei chronischen Metallaufnahmen in geringer Dosis werden die hämatogen herangeführten Metalle in Sulfidform in der entzündlich veränderten Gingiva marginalis abgelagert und von Histiozyten gespeichert. Als Folge entstehen bandartige blauschwarze bis blaugraue Ver-

färbungen der marginalen Gingiva. Die Gingiva propria bleibt dabei meist ausgespart. Zur Verdachtsdiagnose "Metallsaum" gehören außer der Verfärbung auch Allgemeinsymptome der chronischen Vergiftung HERRMANN (38), SCHRIEFER (81).

b. Endogene Pigmentierungen

Im Vergleich zur äußeren Haut kommen endogene Pigmentierungen an der Mundschleimhaut seltener vor. Bei sorgfältiger Untersuchung und Beobachtung gering ausgeprägter Veränderungen wird man jedoch Pigmentierungen der Mundschleimhaut relativ häufig beobachten können HERRMANN (38).

Bei Menschen mit dunkler Iris und leicht unter Sonnenbestrahlung bräunender Haut (sog. brünnette Typen), besonders aber bei dunkelhäutigen Rassen, sind Pigmentierungen der Mundschleimhaut idiosyncratisch HAIM (30), HERRMANN (38), SCHUERMANN (83). Zwischen dem Ausmaß der Pigmentierung der äußeren Haut (bzw. Haar), Augenfarbe und dem der Mundschleimhaut soll eine direkte Beziehung bestehen DUMMET/BARENS (18), MARTIN/SALLER (57). Nur beim Europäer ist dieser Zusammenhang individuell gelockert MARTIN/SALLER (57). Bei Hellhäutigen entwickeln sich die Pigmentierungen erst im Laufe des Lebens. Erste Melaningranula von menschlichen Embryonen sind aber bereits im vierten Schwangerschaftsmonat in den Augenlidern, in den äußeren Gehörgängen, in der Mundschleimhaut und in der Zahnleiste nachweisbar HAIM (30), PETZOLDT (73).

In der klinisch pigmentfrei erscheinenden Mundschleimhaut befinden sich stets Melanocyten

in einer stoffwechsel-inaktiven Form. Damit sind morphologische Voraussetzungen für eine Melanin-Synthese immer gegeben BAGNALA u.a. (3), GRAY (28), HAIM (30), HERRMANN (38), SQUIER/JOHNSON/HOPPS (86), STRASSBURG/KNOLLE (88).

Melaninansammlungen in der Mundhöhle treten am Zahnfleisch, der Saumregion der Wange, seltener am harten und weichen Gaumen oder seitlichen Zungenrand auf DOLBY (17), MIKULICZ/KÜMMEL (63), SEIFERT/HÄUPL/RIEDEL (84). Während Pigmentierungen der Wangenschleimhaut nur bei 5% der Europäer zu finden sind, werden sie zu 38 % bei Negern angetroffen FRY/ALMEYDA (25). Hauptsitz der idiotypischen oder rassischen Pigmentierungen ist die Gingiva propria. Die klinischen Erscheinungsbilder erstrecken sich hier von ausgesprochen band- und girlandenförmigen über streifenförmige bis zu mehr fleckförmigen Befunden, wobei der Farbwert von hellbraun bis schwarz variiert STRASSBURG/KNOLLE (88). Neben der Melaninkonzentration spielt die Tiefenlage seiner Ansammlungen eine Rolle für die Farbe der Pigmentierung, deren Skala sich von einem hellen Braun oder Grau (oberflächliche Anordnung) bis zu einem tiefen Blauschwarz (tiefere Schichten des Bindegewebes) erstreckt HERRMANN (38).

Bis auf seltene Ausnahmefälle mehr umschriebener Pigmentflecke, bleiben die marginale Gingiva und die interdentalen Papillen in der Regel ausgespart HAIM (30), HERRMANN (38), MATHIS/HERRMANN (58), STRASSBURG/KNOLLE (88).

Mundschleimhautpigmentierungen bei übergeordneten Störungen der Melanozytenstimulierung und Allgemeinerkrankungen

- Morbus Addison: Die Insuffizienz der Nebennierenrinde durch idiopathische Atrophie, Tuberkulose und andere Ursachen können zur sogenannten Bronzekrankheit führen, mit tiefer Hautbräunung besonders lichtexponierter Bereiche. Lippen, Wangen, Gaumen und auch Gingiva propria können stark betroffen sein. Ursache für die erhöhte Melanozytenaktivität ist die Überproduktion der Hormone ACTH und MSH durch die Stimulierung der Hypophyse. Eine fleckige und flächige hellbraun bis tief schokoladenbraune Verfärbung kann ein Frühsymptom der Erkrankung sein. Im weiteren Verlauf setzen die charakteristische Adynamie, gastrointestinale Störungen mit Gewichtsverlust und Hypotonie ein BHASKAR(5), FASSKE/MORGENROTH (20).
- Peutz-Jaeghers-Syndrom (Pigmentfleckenpolyposis): Diese seltene autosomal vererbte Krankheit ist durch intestinale Polypose, Melaninpigmentierung der perioralen Haut (besonders Lippenbereich) und im Mund besonders der retroangulären Wangenschleimhaut gekennzeichnet. Von der Lichteinwirkung unabhängige Pigmentflecken können auch am Zahnfleisch, am harten und weichen Gaumen und an der Zunge vorkommen BHASKAR (5), KONUKMAN (49).
- Lungenkarzinom: Fleckförmige unilaterale oder symmetrische bräunliche Pigmentierungen des weichen Gaumens sollen gehäuft bei Patienten mit einem Bronchuskarzinom vorkommen. Ektopische

Produktion von ACTH wird als Ursache diskutiert
MERCHANT/LLOID/ELLISON (61, 62).

- Lentigo: Auch an der Mundschleimhaut können sie vorkommen. Dort wie an der Haut manifestieren sie sich als braune, im Schleimhautniveau liegende Flecken, die lange bestehen und nicht an Größe zunehmen. Epheliden und Lentiginos sind nur histologisch zu unterscheiden: Bei Epheliden eine normale Haut, deren Basalschicht Melaninpigment enthält, dagegen bei der Lentigo eine Verlängerung der Epithelleisten sowie eine Vielzahl heller Zellen im Epithel, bei denen es sich in der Haut und in der Schleimhaut um melaninbildende Melanozyten handelt BHASKAR (5), SCHUERMANN (83), WEATHERS u.a. (95).
- Neurofibromatose (M. Recklinghausen): Eine hereditär-familiäre Krankheit. Neurofibrome sind oft an kleinen Hautnerven, aber auch an anderen Nerven und in der Mundhöhle zu sehen. Häufig tritt in der Umgebung eine glatt begrenzte Hyperpigmentation der Haut und Schleimhaut auf (Milchkaffee-Flecken = cafe-au-lait Flecken).

Außer diesen können bei verschiedenen Krankheiten mehr oder weniger Mundschleimhautpigmentationen beobachtet werden.

- Pellegra: Fleckig rote Herde der Mundmukosa.
- Vagabunden-Krankheit: Bei dieser polyglandulären Insuffizienz treten neben den Hautpigmentierungen auch periorale und fleckige Mundschleimhautpigmentierungen ein MITTERMAYER (65).
- Melanosis Riehl: Wie bei der Vagabunden-Krankheit sind in der Mundhöhle die Wangen betroffen. Mangelernährung, endogene Faktoren und dazu Sonnenexposition sind die Ursachen für die Hautverfärbung.

- Syphilis: Die hyperpigmentierte Syphilis maculosa der Haut bei Lues II ist auch auf der Mundschleimhaut zu treffen KONUKMAN (49), MITTERMAYER (65).

Außer durch diese Krankheiten soll eine geringe Zunahme der Pigmentierung oft durch die unbewußte Traumatisierung der Schleimhaut infolge Saugen und Kauen als Parafunktion oder durch mechanische Reize infolge abstehender oder rauher Füllungen zu beobachten sein FASSKE/MORGENROTH (20), HANEKE (33), STÜTTGEN/SCHAEFER (90).

Mundschleimhautpigmentierungen durch Hämosiderineinlagerungen

Eisenpigmentablagerungen in der Mundschleimhaut sind Zeichen vorausgegangener ortsständiger Blutungen.

- Morbus maculosus Werlhof: Bei dieser thrombope-nischen Purpura treten häufig umschriebene Blutungen in der Mundschleimhaut auf, die nach Abbau des Hämoglobins Eisenpigmentlager hinterlassen.
- Hämophilie: Diese angeboren-erbliche Gerinnungs-störung kann auch in der Mundhöhle Eisenpigment hinterlassen.
- toxisch bedingte Schleimhautblutungen: Durch Bakterientoxine wie Typhus, Diphtherie, Scharlach oder durch die Medikamente wie Chinin und Barbiturate können kleine örtliche Blutungen auftreten.
- Epulis gigantocellularis: Besonders in den Randpartien dieses Tumors können Ablagerungen von Hämosiderin beobachtet werden.

- Hämochromatose: Neben den auf der Haut, besonders in der Genitalregion und Achselfalten erscheinenden Pigmentablagerungen sind auch bei 1/4 der Fälle in der Mundhöhle fleckenförmige Pigmentierungen zu sehen. Sämtliche Schleim- und Speicheldrüsen sind braunverfärbt. Neben Melanin handelt es sich bei der Hämochromatose um eisenhaltiges Hämosiderin und eisenfreies Hämofuscin BURKET (10), FASSKE/MORGENROTH (20).
- Durch Melanin und auch eisenhaltige Pigmente verursachte Verfärbungen werden bei der Langzeittherapie mit Antimalariamittel (Resochin = Chloroquine) gesehen. Dieses Mittel wird auch bei der Rheumatherapie angewendet. Ursachen der grauen Verfärbung der Haut, der Lippenschleimhaut und insbesondere der harten Gaumens sind eisenhaltige Pigmente, Melanin und andere Pigmente GIANZANTI (25), HERRMANN (38), ZACHARIAE (96). Nach manchen Beobachtungen soll es aber keine Hautpigmentationen bei der Resochineinnahme geben KLINGMÜLLER (46).

Pigmenthaltige Nävi und Tumoren der Mundschleimhaut

- Nävuszellnävus: Im Vergleich zu der Haut kommen Nävi an der Mundschleimhaut sehr selten vor. Klinisch handelt es sich um leicht erhabene, umschriebene, pigmentierte Veränderungen. Ihr Prädispositionsort in der Mundhöhle ist der harte Gaumen, sie können aber auch am Zahnfleisch, an der Wange und an den Lippen beobachtet werden. Selten sind sie nicht pigmentiert. Die meisten Nävi entstehen in der Jugend, entwickeln sich aber noch bei Erwachsenen BHASKAR (5), BJÖRLIN/BERGMANN (6), FASSKE/MORGENROTH (20).

- Blauer Nävus: Eine seltene, glatte, feste, runde oder ovale, blau oder blauschwarz pigmentierte Veränderung, die Melanozyten enthält. In seltenen Fällen macht der blaue Nävus eine maligne Umwandlung durch BHASKAR (5), KOCH (48).
- Melanosis circumscripta praeblastomatosa (Morbus Dubreuilh): Dieser pigmentierte Nävus mit einem pigmentierten Saum gilt als prämaligne Veränderung, da die Möglichkeit einer Melanoblastomentstehung besteht. Tritt meist im höheren Alter (schwarzer Altersfleck), vorwiegend im Gesicht auf HERRMANN (38).
- Melanoblastom (Malignes Melanom): Bösartiger, frühmetastasierender Tumor der Haut und Schleimhaut. In der Mundhöhle tritt er vorwiegend am harten Gaumen auf. Das Melanoblastom kann sich aus der normalen Haut, aus einer Melanosis circumscripta praeblastomatosa oder aus einem Nävuszellnävus entwickeln. Das Melanoblastom selbst, oder seine Metastase können auch pigmentfrei auftreten (amelanotisch) BHASKAR(5), HERRMANN (38), KONUKMAN (49), PAPE (72), POLLACK (75).

Mundschleimhautpigmentierungen durch Medikamente

Melaninpigmentierungen in der Mundhöhle werden auch bei der langzeitigen medikamentösen Behandlung mit Sedativa, Antikonzeptiva, BHASKAR (5), GRAY (28), STÜTTGEN/SCHAEFER (90), und Atebrin beobachtet GIANSAANTI (26), KLINGMÜLLER (46), MURAT (67). Das als Anti-Malaria-Mittel angewandte Atebrin verursacht unter anderem im Mundbereich an den Lippen und besonders am harten Gaumen braunbläuliche Verfärbung.

Schließlich sollen Varizen und Hämangiome der Mundhöhle als blaue Bezirke erwähnt werden, die je nach Tiefe rot bis blau-schwarz durchschimmern.

4. Histologie der Melaninbildung

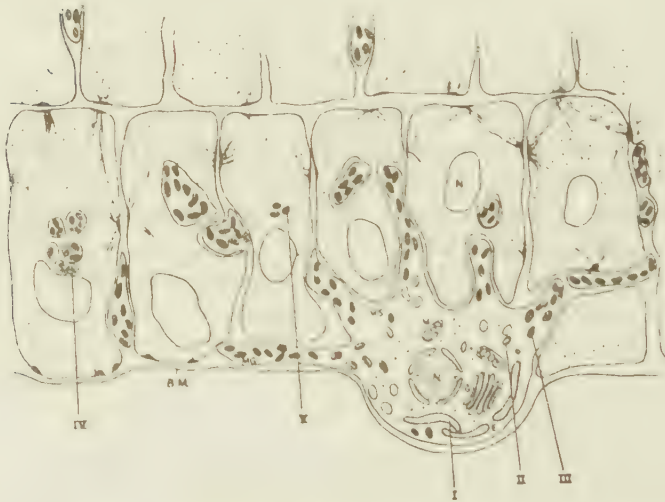
Die Melaninbildung erfolgt nicht autonom im peripheren Gewebe, sondern ist an spezifische Pigmentzellen gebunden. Das Pigment selbst befindet sich wie Enzyme, Sekrete oder Mineralsalze in der zytoplasmatischen Matrix als Vorstufe der Zellprodukte SCHROEDER (82), SQUIER u.a. (86).

Melaninproduzierende Zellen bei Menschen:

- Melanoblasten sind Embryonalzellen, die die Fähigkeit besitzen, Melanin zu bilden.
- Melanocyten sind reife, melaninproduzierende und melaninhaltige Zellen.
- Histiozyten sind die Zellen, die als Makrophagen Melanin aufnehmen und dieses speichern können (Chromotophoren).
- Melanophoren sind pigmentierte Nervzellen bei niedrigen Tierklassen.

Lichtmikroskopisch sind die Melanocyten relativ gut zu erkennen. Wegen ihres helleren Aussehens wurden sie auch als Klarzellen (cellules claires) bezeichnet. Sie liegen innerhalb und unterhalb des Stratum basale, wo sie unmittelbar an die Basalmembran grenzen PETZOLDT (73). Melanocyten haben dendritische Verzweigungen, die netzartig in der Basalschicht die Basalzellen umziehen. Diese Dendritenfortsätze der Melanocyten umhüllen die Polkappen der Basalzellen schleierartig HAIM (30), STÜTTGEN/SCHAEFER (90).

Die meisten verästelten Melanocyten entstammen der ektodermalen Neuralleiste und weisen in ihrem Plasma und ihren Fortsätzen die gelblich-braunen Melaninpigmente auf, die sich aus einem farblosen Propigment entwickeln und als Granula über die ganze Zelle verteilt sein können. Melanocyten befinden sich in basalen Zellen des Epithels und im Bindegewebe der Haut, in der Subcutis, in der Iris und in den Bindegewebshäuten des Auges (Choriokapillaris) und zum Teil auch in der Pia mater.



N = Nucleus, M = Mitochondrium, Ms = Melanosom, MG = Melaningranula, G = Golgi-Membran, BM = Basalmembran, Entwicklung und Übertragung der pigmentierten Melaningranula wird in 5 Stufen erläutert: I. Synthese und Zusammenschluß der enzymatischen Eiweißmoleküle. II. Anordnung dieser Moleküle zu einer strukturellen Form, die zur Entwicklung einer Organelle, dem Prämelanosom, führt. III. Biosynthese des Melanins und seine Anhäufung innerhalb des Prämelanosoms zu dem des vollmelanisierten Melaningranulums. IV. Verteilung der Granula durch die aufeinanderfolgenden epidermalen Lagen und schließlich Ausscheidung an der Oberfläche als Ergebnis der fortschreitenden Aufwärtsbewegung der Zellen von der basalen Schicht zum Stratum corneum

Abb. 2: Die schematische Vorstellung der Melaninbildung und die Abgabe an die Zellen im Stratum Basale (nach FIZPATRIC und BREATHNACH (22,7)).

In der Haut werden Melaninpigmente aus den Fortsätzen der Melanocyten an die Epithelzellen abgegeben. Besonders gut pigmentiert sind Scrotal- und Circumanal-Haut. Es gibt auch Einlagerungen von Farbkörnern im Corium (Chromotophoren).

Die Melanosomen sind enzymatisch aktive Zellorganellen, die durch Tyrosinaktivität gekennzeichnet sind und mehr oder weniger Melanin enthalten. Nach nichtmelaninhaltiger Vorstufe des Melanosoms sind es die Prämelanosomen, die die frühesten morphologischen Strukturen der späteren Melanosomen als kleine Bläschen darstellen, die im Bereich des Golgi-Apparates lokalisiert sind. Die Endprodukte der Melaninsynthese, die Melaningranula, reichern sich in der Peripherie sowie in den dendritenartigen Fortsätzen der Melanocyten an.

In der Haut von menschlichen Embryonen können die ersten Vorläufer von Melanocyten in der zehnten Schwangerschaftswoche und zwar zuerst im Kopfbereich, später auch in der Haut des Stammes, nachgewiesen werden. Erst im vierten Schwangerschaftsmonat sind zahlreiche dendritische Fortsätze, sowie erste Melaningranula nachweisbar KNOCHE (47), MARTIN/SELLER (57), PETZOLDT (73).

Nach einer Untersuchung von 17 Embryonen zwischen 12. und 18. Woche waren die ersten Melanocyten in der Zahnleiste und Zahnglocke von 9 Fällen zu finden LAWSON/ABACI/ZAK (51).

Jede zehnte Zelle in der Basalis ist ein Melanocyt COCHRAN (11). Die Zahl der DOPA-positiven Melanocyten in unbestrahlter Haut ist starken individuellen Schwankungen unterworfen. Sie nimmt bei je 10 Jahren Alterszunahme um ca. 20 % ab QUEVEDO u. Mitarb. (77).

Die Anzahl der Melanocyten pro mm² ist nahezu 2000. Bei dunkelpigmentierten Rassen konnte nachgewiesen werden, daß Melanin in Leukozyten intracellulär transportiert wird WASSERMANN (94). Nach FITZPATRICK (22), MONTGOMERY (66) und LERNER (52) können Vorstufen des Melanins in das Blut übergehen, von dort aus wieder in die Haut gelangen und durch oxydative Systeme in Pigmente umgewandelt werden STÜTTGEN/SCHAEFER (90).

Mastzellen wirken bei entsprechender Reizung auf die Melanocyten ein und führen zu einer Verstärkung der Melaningranula STÜTTGEN (89).

5. Biochemie der Melaninbildung

Trotz der weitgehenden Veriefung der Erkenntnisse sind noch heute zum Teil grundlegende Fragen der Melaninsynthese, des Schicksals der Melanocyten und der Melanocytogenese unzureichend und widersprüchlich beantwortet. Nicht alle Schritte der natürlichen Melaninsynthese sind bekannt, insbesondere keine Klarheit darüber, auf welche Stufe sich die Abkömmlinge des 3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) mit Protein verbinden. DOPA ist das Ausgangsprodukt für die Hormone Adrenalin und Noradrenalin und wird durch eine spezifisch Hydroxylase im Nebennierenmark, Gehirn und Sympathikusgewebe gebildet.

Melanocyten bilden 2 verwandte Pigmente:

- Eumelanine: Durch Oxidation von Tyrosin (Aminosäure) entstehendes schwarz-braunes Pigment.
- Phäomelanine: Dieses gelb bis rotbraune Pigment entsteht von DOPA-chrom durch Reaktion mit Cystein (Aminosäure).

Zu den Phäomelaninen gehören auch Trichochrome, die in roten Haaren des Menschen nachzuweisen sind.

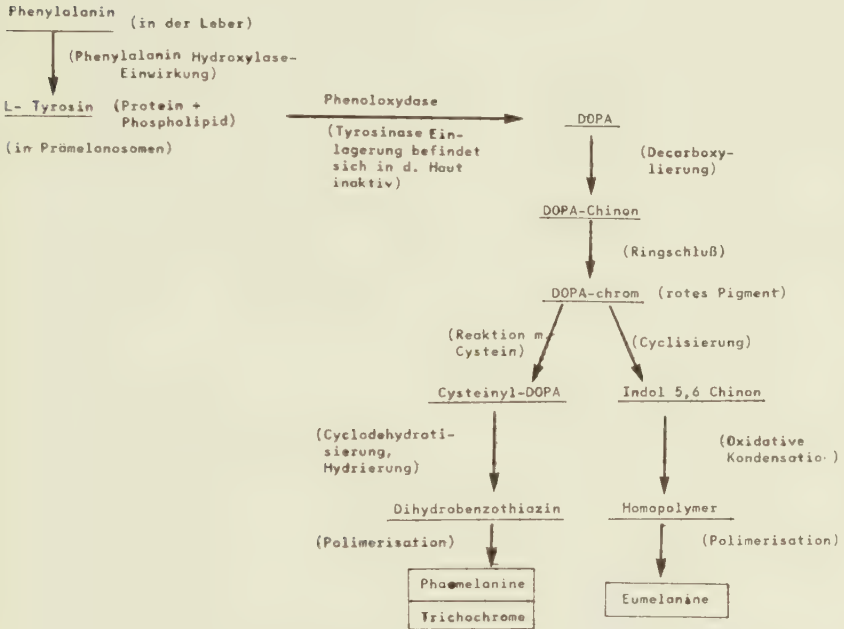


Abb. 3: Schematische Darstellung der chemischen Entwicklung der Melaninbildung (eingeordnet nach BUDDECKE (9) und KARLSON/GEROK/GROSS (43)).

Indolchinon polymerisiert sich an einem Trägerprotein zum braunschwarzen Eumelanin.

Dopachinon kann auch HS-Gruppen des Cysteins (in freier Form oder im Peptidverband) addieren und dann zu polymeren Chinonen oxidiert werden. Auf diesem Wege entsteht das gelbe Phäomelanin.

Phäomelanine entwickeln sich nicht an einer Proteinmatrix, sondern durch Anlagerung an ein Netz sehr feiner Form.

Eumelanine sind verbunden mit dem Proteinanteil des Prämelanosoms. Dabei entsteht das Melanosom, das nach Verlust der Tyrosinaktivität als Melaningranula, das Endprodukt der Melanocyten darstellt LÖFFLER/PETRIDES/WEISS/HARPER (55).

Verschiedene exogene und vielleicht auch endogene Substanzen können die Tyrosinaktivität beeinflussen. Eine Stimulation der Tyrosinase findet statt, wenn etwa durch Arsen der natürliche Inhibitor, die SH-Gruppen mit Beschlag belegt werden (Arsen-Melanose). Ein ähnlicher Vorgang wird bei der Pigmentierung nach UV-Bestrahlung beobachtet HERRMANN/IPPEN/SCHAEFER/STÜTTGEN (40). Tyrosinase ist ein Kupferprotein, welches ein relativ breites Aktivitätsoptimum bei pH 5 - 7,8 hat. Der Zusatz von Schwermetallen als Oxydationskatalysatoren sowie der chemischen Umsätze bei einer Entzündung führen zu einer Aktivierung der Tyrosinase STÜTTGEN/SCHAEFER (90).

Die natürliche Melaninsynthese in der menschlichen Haut ist ein über mehrere Stufen ablaufender Vorgang, der an die Anwesenheit von Tyrosin, aktive Tyrosinase, molekularen Sauerstoff und Protein gebunden ist.

Name und Größe	Morphologie	Biochemische Zusammensetzung		
Ribosom (100 bis 150 Å)	•	RNS + Protein	Ort der Polypeptid- biosynthese	
Golgi-Bläschen (0,05 µ)	○	Phospholipid + Protein	Kondensation (?)	Stadium I Biosynthese des Proteins
Zwischenbläschen (0,5 µ)	◐	Phospholipid + Protein	Tyrosinase in struk- tureller Form an- geordnet	Stadium II Entwicklung der Organelle
Prämelanosom (0,7 µ x 0,3 µ)	◑	Phospholipid + Protein Tyrosinase	Ende der Tyrosin- aseanordnung. Endstadium des Albinomelanocyten	
Melanosom (0,7 µ x 0,3 µ)	◒	Tyrosinase + Melanin	Charakteristischer Ort der Melanin- bildung	Stadium III Biosynthese des Melanins
Melaningranula (0,7 µ x 0,3 µ)	◓	Melanin + nicht meßbare Tyro- sinaseaktivität	Endprodukt des Melanocyten	

Abb. 4: Stadien der Entwicklung und Morphologie der
Melaningranula (n. FITZPATRICK und BREATHNACH
(22,7)).

Die Aminosäuresequenz Methionin, Glutaminsäure, Histidin, Phenylalanin, Arginin, Tryptophan, Glykokoll ist für die melanocytenstimulierende Wirkung verantwortlich. Sie finden sich im melaninstimulierenden Hormon (MSH), im adrenocorticotropen Hormon (ACTH), sowie im Lipotropin (einem hypophysären Hormon) mit ACTH und MSH-Wirkung. Unter physiologischen Bedingungen spielt die Pigmentierung durch ACTH und Lipotropin wahrscheinlich nur eine untergeordnete Rolle. LERNER u. Mitarb. (52) zeigten, daß nach i.m. Injektionen eines reinen Extraktes von Froschhypophyse Haut und Nävi dunkler werden. LERNER (52) und MCGUIRE (59) wiederholten diesen Versuch mit α und β -MSH und konnten ebenfalls ein deutliches Dunkelwerden menschlicher Haut zeigen.

MSH (Melanotropin) gehört der Pars intermedia der Hypophyse an. Bei niederen Tieren beeinflusst es die Pigmentierung und führt zu einem Dunkelwerden der Haut. Möglicherweise spielt es auch eine Rolle beim Menschen (z.B.: Chloasma gravidarum oder bei Nebennieren Insuffizienz).

ACTH (Corticotropin) hat schwache MSH-Aktivität, MSH hat dagegen keine Corticotropin-Aktivität.

Melatonin ist ein Epiphysenhormon und Gegenspieler des Melanotropins. Durch Kontraktion der Melanophoren (Aufhellung der Amphibienhaut), hat es auch bei Säugetieren hemmende Wirkung des ACTH und gonadotrope Hormone (Funktion beim Säugetier noch ungeklärt).

Als dunkle Substanzen durch Verteilung der Melanin-granula über die Zelle wirken in erster Linie MSH, daneben mit etwa 1 % der Wirkung das strukturähnliche ACTH aber auch Koffein, Marsilid, Aprelosin, Mesantoin und Progesteron. Aufhellende Substanzen sind dagegen Nor-Adrenalin und 10.000mal starker Melatonin HERRMANN/IPPEN/SCHAEFER/STÜTTGEN (40).

MSH und ACTH aktivieren die Melanocyten mit dem Resultat einer verstärkten Melanin-Synthese und einer Erhöhung der Konzentration von cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat). cAMP beeinflusst die Bewegung der Melanosomen und Melaningranula in die äußeren Bereiche der Dendriten hinein MCGUIRE (60) 1972, JIMBOW/FITZPATRICK (42) 1975, KITANO (45) 1976. cAMP vermittelt auch den Transport von Melanin aus den Melanocyten zu den Epithelzellen HEDIN/LARSSON (35).

6. Funktion des Melanins

Allgemein ist es bekannt, daß Melanin ein Sonnenschirm für die Cutis ist. Die Lichtschwiele, die Verdickung der Hornschicht, stellt dagegen den Sonnenschirm für die Epidermis dar. Es ist aber schwer zu beantworten, ob für die menschliche Haut die einzige Aufgabe des Melanins nur die einer Schutzsubstanz ist. Nach pharmakologischen Untersuchungen ist Melanin und seine Vorstufe als Dihydroxyphenylalanin ein empfindlicher Hemmstoff der Histidindecabolyse und kann damit die enzymatische Histaminbildung blockieren. Inwieweit das aber im adrenergischen Nervensystembereich sein kann, ist noch nicht entschieden STÜTTGEN/SCHAEFER (90).

Pigmentierung durch Bestandteile des UV-Lichts:

Der hauptsächliche Teil der Sonnenbräune stellt eine postinflammatorische Pigmentierung dar. Über eine mehr oder minder spürbare und sichtbare Entzündung (Sonnenbrand), die von UV-B erzeugt wird, entsteht die spätere Bräunung und wird als indirekte Pigmentierung genannt. Nur ein kleiner Teil ist der direkten Pigmentierung zu verdanken; dabei handelt es sich um UV-A. Es ist langwellig und dringt auch durch Fensterglas.

Die indirekte Pigmentierung ist also eine Melaninbildung als Folgeprozeß des Lichterythems. Auch als Folge einer mechanischen oder Wärmeschädigung der Epidermiszellen können Pigmentierungen gebildet werden. Die direkte Pigmentierung kann aber auch während der Einwirkung längerwelligen Lichts auf die Haut beobachtet werden. Es handelt sich hier um eine photochemische Oxidation von Pigmentstufen. Hierfür erforderliche Energie ist so gering und der Prozeß von anderen bio-

logischen Systemen soweit unabhängig, daß Pigmentdunkelung auch durch Erwärmen von Leichenhaut hervorgerufen werden kann HERRMANN/IPPEN/SCHAEFER/STÜTTGEN (40), obwohl die physiologische Bedeutung des Melaninstoffes noch unbefriedigend beantwortet ist, ist Melanin ein Wärmeschutz des Körperinneren über das Blut.

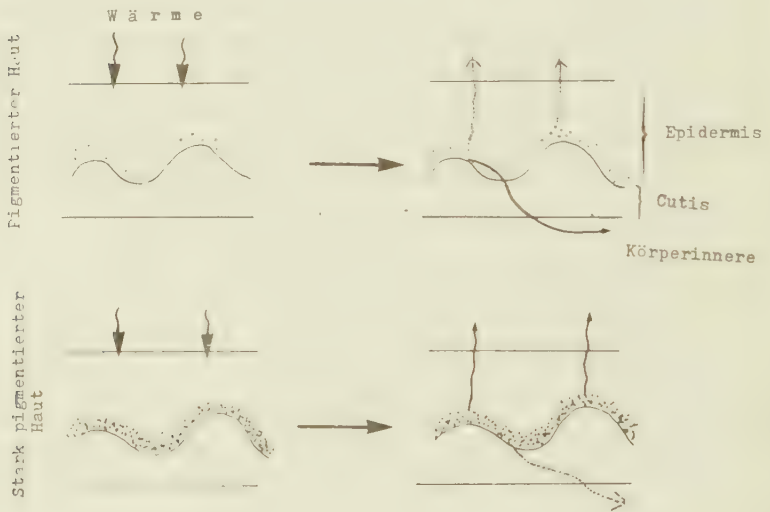


Abb. 5: Schematische Wärmeschutz-Wirkung des Melanins für die Cutis (nach HERRMANN/IPPEN/SCHAEFER/STÜTTGEN (40)).

Durch Verdickung der Hornschicht und Entwicklung einer Akanthose bildet sich die reaktive Lichtschwiele gegen sichtbares Licht, UV-A, UV-B und Wärmestrahlen. Es kommt durch in Wärme umgewandelte Energie zur Stimulation

der Granulabildung in den Melanozyten (eine Blockierung der tyrosinasehemmenden SH-Gruppen?). Es kann aber schließlich bis zur Degeneration der elastischen Fasern und der Grundsubstanz gehen STÜTTGEN/SCHAEFER (90). Ohne Kühlung treten das "Reflex Erythem", und bei hohen Dosen Blasen und schließlich Schorf auf. Durch noch höhere Lichtdosen kann es auch zur Schädigung oder Untergang der pigmentbildenden Zellen in der Basalis kommen STÜTTGEN (89). Die Intensität dieser Pigmentierung wird durch die Menge der Melaninvorstufen beschränkt HERRMANN/IPPEN/SCHAEFER/STÜTTGEN (40).

7. Tabakrauchen, Wirkung auf die Schleimhäute und Überblick auf die Stoffe im Tabak

Für die weiteren Betrachtungen zur Untersuchung der Verbrennungsprodukte und Inhaltsstoffe des Tabakrauches soll die Zigarette als Modell dienen, an der die meisten Kenntnisse gesammelt worden sind.

Im allgemeinen gilt die Regel; starke Raucher sind diejenigen, die mehr als 18 Zigaretten pro Tag verbrauchen. Die Temperatur des Glutkegels während des Rauchens variiert von 890°C bis 920°C und zwischen den Zügen von 800°C bis 830°C. Beim inhalierenden Rauchen kann durch rasch einsetzenden enzymatischen Nikotin-Abbau die Geschwindigkeit der Nikotin-Resorption mit derjenigen einer intravenösen Injektion verglichen werden. Diese sehr schnelle Resorption geschieht in den Schleimhäuten des Mundes, des Rachens, dem Zungenrücken, dem Gastro-intestinaltrakt, insbesondere aber im Respirationstrakt. Die ausgeschleudene Nikotinmenge bei

Zigarettenrauchern ist höher als bei Pfeifen- und Zigarrenrauchern. Das zeigt die Tendenz des Zigarettenrauchers zum Inhalieren. Durch Nikotin werden Katecholamine aus dem Nebennierenmark freigesetzt. Bei Rauchern tritt auch eine erhöhte Konzentration von 11-Hydroxycortikoiden im Plasma auf. Man vermutet, daß diese Wirkung durch Katecholaminfreisetzung hervorgerufen wird und auf der Freisetzung von ACTH aus der Hypophyse durch Adrenalin beruht KERSCHBAUM (44).

Zigarettenrauchen erhöht die cAMP Konzentration im menschlichen Blutplasma (ROBSON u. FLUCK -1977-(79)). Die Aktivierung der epithelialen Melanocyten wird durch Adenylcyclase vermittelt, was zu einer Zunahme der cAMP Konzentration führt HEDIN/LARSSON (35).

Der Tabak und seine Verbrennungsprodukte gelangen zuerst mit den Lippen in Berührung. Sie kommen einerseits im Speichel gelöst, andererseits als Rauch mit der Schleimhaut der Mundhöhle und des Rachens in Kontakt. Nach der Inhalation dringt er über den Kehlkopf bis zu den Lungenalveolen vor. Bei der Ausatmung des inhalierten Tabakrauches kann er auch durch die Nase austreten, wo die Schleimhaut des Nasenrachens, der Nebenhöhlen und Nasenhöhle auch in Kontakt kommt.

Zigarettenrauch enthält mehr als 3000 verschiedene Substanzen - Stand 1980 - PORTHEINE (76). Mit verfeinerten Analysetechniken werden immer noch neue Inhaltsstoffe aufgefunden.

Bei filterlosen Zigaretten gelangen nur 12-20 % des Tabaknikotins in die Mundhöhle des Rauchers, bei Filterzigaretten 5-12 %. Von diesem Anteil wird beim Inhalieren ca. 90 % resorbiert, beim Einsaugen nur in den

Mundraum, "Paffen", jedoch lediglich ca. 5 %.

Filterzigaretten enthalten im Rauch zwischen 0,45 - 1,25 mg, filterlose 0,84 - 1.85 mg Nikotin.

Die Halbwertszeit des Nikotins im menschlichen Organismus beläuft sich auf ca. 2 Stunden O.A.NEUMÜLLER (70).

Stoffgruppe	[%]	Partikelphase Hauptvertreter	Gas-/Dampfphase Hauptvertreter
Wasser	10-20		
Säuren	8-13	Essigsäure, Ameisensäure, Propionsäure	Ameisensäure
Alkohole	5-9	Methanol, Äthanol, Glycerin, Glykole	Methanol, Äthanol
Aldehyde u. Ketone	7-10	Aceton, 2-Butanon, Acrolein, Propionaldehyd	Formaldehyd, Acetaldehyd, Acrolein, 2-Butanon
Alkaloide	6-8	Nicotin, Nornicotin, Anabasin, Myosmin	
aliphat. Kohlenwasserstoffe	3-5	n- + iso-Alkane (C ₃₁ , C ₃₂ , C ₃₃), Alkene (C ₈ , C ₁₀ , C ₂₀)	Methan, Äthan, Propan, Butan, Äthylen, Acetylen, Propylen, Buten
aromat. Kohlenwasserstoffe	1	Chrysen, Benz[a]pyren, Benz[j]fluoranthren	Benzol, Toluol
Phenole	1-4	Phenol, Kresole, 2,4- u. 2,5-Xylenole	Phenol
Sterine	0,5-1	Stigmasterin, Sitosterine	
Ester	1	Äthylacetat, Äthylvalerianat, Allyl-n-caproat	Alkylformiate, Alkylacetate
Amine	1	prim. u. sek. aliphat. Amine, Piperidin, Pyridin, Pyrrolidin	Äthylamin, Methylamin, Dimethylamin

Abb. 6: Überblick auf die Bestandteile des Tabakrauches
(n. O.A.NEUMÜLLER/ Chemie-Lexikon - Stand 1977 -)

Die Mundhöhle und der größte Teil des Rachens ist von geschichtetem Plattenepithel bedeckt. Längere Einwirkung von Rauch auf das Flimmerepithel führt zu metaplastischen Veränderungen wie Verlust der Zilien und Abflachung des Epithels bis zur eigentlichen Plattenepithelmetaplasie. Auf die Dauer sind pathologische Schleimhautveränderungen wie chronische-unspezifische-hyperplastische Entzündung, Leukoplakie der Mundhöhle und des Oropharynx, Pachydermie des Larynx und schließ-

lich das Plattenepithelkarzinom zu erwarten
SCHIEVELBEIN (80).

Die Beobachtungen der Mundschleimhaut vor und nach dem Rauchen ergibt nach Tabakgenuß makroskopisch eine Hyperämie, mikroskopisch eine lymphozytäre Infiltration und eine ödematöse Veränderung des Stromas LARSON (50).

Die chronische Schädigung der Mukosa ist histologisch außer der Verbreitung der Epithelschicht und perivaskulären Rundzellinfiltraten in der Submukosa, durch die Erweiterung der Schleimhautarteriolen gekennzeichnet. Es steht nicht genau fest, welche Bestandteile des Tabaks und seiner Verbrennungsprodukte diese Reaktion verursachen. Sowohl das Nikotin, als auch das Kondensat werden dafür verantwortlich gemacht; aber auch der direkte Warmereiz des Rauchens und der Reiz durch das ständige Saugen an Pfeife, Zigarre oder Zigarette werden als mögliche Noxen angeführt.

Aus vielen Untersuchungen ist festzustellen, daß individuell große Unterschiede in der Empfindlichkeit der Schleimhaut der oberen Luft- und Speisewege auf die dem Tabak zugeschriebene ständige Wirkung bestehen.

7. Ernährung, Luft, Luft- und Oberflächentemperaturmessung

Die Wärmezufuhr zur Körperoberfläche bei Erythem und Entzündung erfolgt durch den Blutstrom. Eine geringe Menge Wärme entsteht auch in der Haut selbst durch den Eigenstoffwechsel. Die Hautwärme hängt von der Blutmenge ab, die in der Haut in einer Zeiteinheit durchströmt. Die Rötung der Haut wird von der Blutmenge bestimmt,

die im Augenblick in der Haut vorhanden ist.

Deutliche Förderer der Hautdurchblutung sind auch Heißgetränke, insbesondere alkoholische Heißgetränke STÜTTGEN/SCHAEFER (90). Eine medikamentöse Durchblutungsförderung in der Mundhöhle kann durch die Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva an den Zahnfleischpapillen festgestellt werden, die nicht die Folge eines erhöhten Entzündungsgrades ist.

Nach mehr als 2monatiger Einnahme tendieren die Temperaturen durch regulierende Effekte der Durchblutung im Hormonhaushalt zu ihren Ausgangswerten ARNOLD (1). Die Papillenspitzen sind aber meistens auch bei klinisch nicht sichtbaren Entzündungen wärmer NOSSEK (69).

Zur Induzierung einer Gefäßdilatation (Erythem) bietet sich die epikutane Anwendung besonders von Nikotinsäureestern an, die bei der Behandlung von peripheren Durchblutungsstörungen angewendet werden. Dadurch steigen Hauttemperatur, Wärmeabgabe und Infrarotstrahlung an. Diese Durchblutungserhöhung ist nach 10 min. bereits deutlich und klingt nach 2 Stunden ab STÜTTGEN/SCHAEFER (90). Es konnte eine Erweiterung der Lippen Schleimhautkapillaren durch Durchblutungsfördernde Mittel wie Ronicol (= Nikotinsäurewirkstoff) und Complamin (xantinol-nikotinat) erreicht werden BRENDEL (8).

Ursachen der Erythementwicklung (nach STÜTTGEN und SCHAEFER)

- Aktive Vasodilatation durch cholinergische Reize an den ekkrinen Schweißdrüsen und Freisetzung von Kinin.
- Passive Vasodilatation durch Hemmung adrenergischer Mechanismen.
- Freisetzen und Bildung lokaler Gewebshormone; Histamin, Serotonin, Kinine.

- Medikamente, die direkt die glatte Muskulatur beeinflussen, wie Amylnitrit und Nicotinsäure.

Temperaturmessungen können Auskunft über Durchblutungsänderungen und entzündliche Phänomene geben. Allerdings läßt die Temperaturmessung keine Aussage über die Art der Durchblutung und seiner Beurteilung zu FRANKE (23), FRERICH (24), MIRAU/HERING (64).

Die Temperaturmessung von kleineren umschriebenen Stellen des Gewebes wie Zahnfleisch, verlangt besonders empfindliche thermoelektrische und widerstandselektrische Meßgeräte.

III. SPEZIELLER TEIL

1. Untersuchung der Patienten

Für die spezielle Registrierung von Mundschleimhautpigmentation ist ein Fragebogen entwickelt worden, der mögliche Ursachen, die Lokalisation und das Ausmaß der Pigmentation berücksichtigt.

Im Fragebogen sind folgende Punkte berücksichtigt worden:

A. Anamnese

- a) Speziell: Rauchgewohnheiten, die Dauer, die Menge, Tabakart, Sorte und evtl. Unterbrechungsphasen.
- b) Allgemein: Frühere oder jetzige Dauermedikationen und Einnahme oraler Kontrazeptiva bei Frauen
 - Alkoholgenuß wegen eventueller Leberzirrhose-Pigmentation.
 - Leberkrankheiten wegen eventueller Phenylalanin-gehaltabweichung als L-Tyrosin Vorstufe.
 - Lungenkrankheiten wegen eventuellem Zusammenhang zwischen Pigmentation des weichen Gaumens und Lungen-Ca.
 - Magen-Darm-Krankheiten wegen möglicher Korrelation zum Rauchen und Polyposis.
 - Hinweis auf hormonelle Störungen wie M.Basedow, M.Cushing, M.Addison, M.Recklinghausen, Akromegalie, Hypophysen-Tumoren und Gravidität.
- c) Erbfaktoren: Anamnestische Feststellung der Möglichkeit einer idiotypischen Hyperpigmentation.
 - In diesem Sinne Befragung nach der Nahverwandtschaft.
 - Iris-, Haar- und Hautfarbe, Neigung zu Sonnenbrand (oder schnelle Bräunung)

- Hautmerkmale wie Nävi oder periorale Pigmentierungen als möglicher Hinweis für eine Neigung zu oralen Epheliden oder aber Zeichen für eventuelles Peutz-Jaeghers-Syndrom.

d) Untersuchung:

Alle Patienten wurden gezielt nach Pigmentationen der oralen Schleimhaut untersucht, diese wurden auf dem Schema registriert und die photographisch feststellbar auffallenden Pigmentationen als Farbdiapositiv festgehalten. Schwach ausgeprägte Pigmentierungen waren wegen der Reflexion schlecht photographisch zu dokumentieren.

Kontrolluntersuchungen wurden nicht durchgeführt.



Abb. 7: Typische bandförmige homogene Pigmentierung zwischen den unteren Eckzähnen bei einem Raucher.

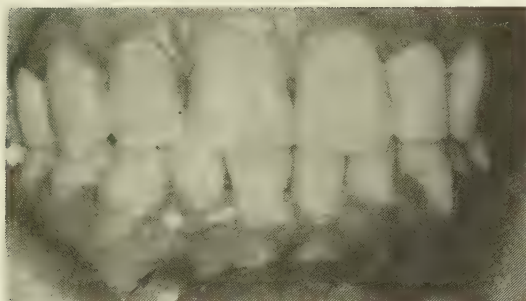


Abb. 8: Fleckige und beidseitige Pigmentierung bei einem Raucher

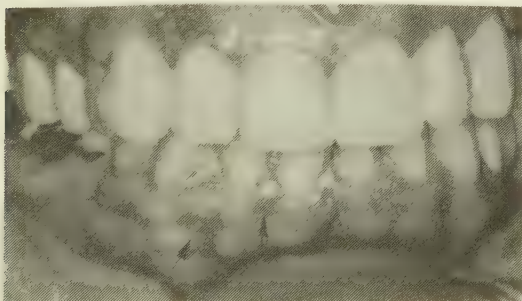


Abb. 9: einseitig fleckige Pigmentierung bei einem Raucher

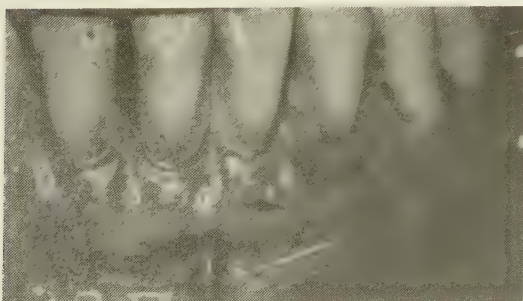


Abb. 10: Schwach ausgeprägte, diffuse, gelblich-hellbraune Pigmentierung bei einem Raucher.

Der Frage- und Registrierbogen

Rauchen:

Seit wann:

Alkohol:

Medikamente:

Orale Kontrazeptiva:

Seit wann:

Leberkrankheit:

Lungenkrankheit:

Magen-Darmkrankheit:

Hormonelle Störungen:

Erbfaktoren:

Iris:

Haarfarbe:

Hautfarbe:

Hautmerkmale:

Sonnenbrand:

Periorale Pigmentierung:

Lippenrot Pigmentierung:

Plica fimbriata Pigmentierung:

Zungenschleimhaut:

Orale Schleimhaut:

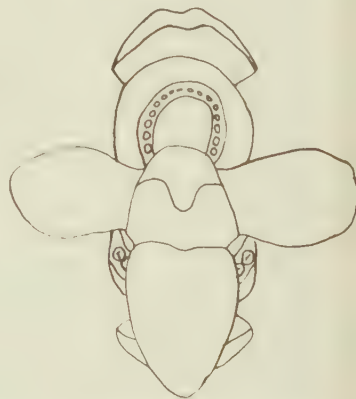
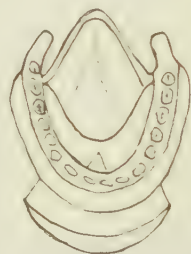
Farbe der Pigmentierung:

Art der Pigmentierung:

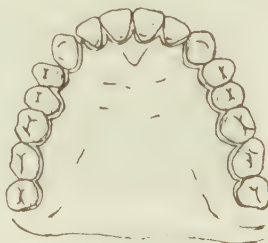
PE Termin:

Foto:

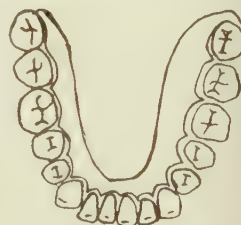
Pigmentierung der Gingiva:



vestibulär



palatinal



lingual

2. Ergebnis der Untersuchung

In der zentralen Aufnahmeabteilung sind vom Januar 1981 bis April 1982 1552 unausgewählte, wegen Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten, neu aufgenommene Patienten im Alter von 16 Jahren an gezielt nach Mundschleimhautpigmentierungen untersucht worden.

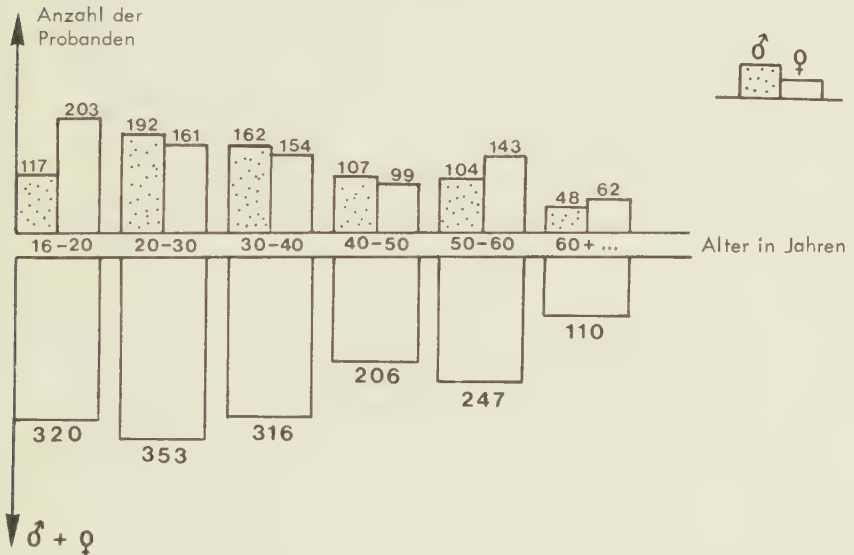


Abb. 11: Alters- und Geschlechtsverteilung des untersuchten Personenkreises.

Einteilung der Gruppen

- Nichtraucher, keine Pigmentation863
- Nichtraucher, (oder frühere Raucher)
mit Pigmentation (idiotypisch)
(dunkle Iris und Haar) 18

- Frühere starke Raucher, keine Pigmentation (mindestens seit 5 J. Nichtraucher, mehr als 20 Zig./die)	7
- Raucher, keine Pigmentation	419
a - gelegentlich bis 10 Zig./die	407
b - 3-4 Zigarren/die	7
c - 3-4 Pfeifen/die	5
- Starke Raucher, keine Pigmentation	13
a - bis 20 Zig./die	49
b - bis 30 Zig./die	12
c - bis 40 Zig./die	4
d - mehr als 40 Zig./die	4
e - mehr als 8 Zigarillos oder 5 Pfeifen/die	4
Raucher mit Pigmentationen (idiotypisch) (Dunkelhäutige, Ostasiaten, Nordafrikaner, Süd- länder, Brünette mit guter Sonnen- verträglichkeit und folgender Hautbräunung)	57
Raucher mit Pigmentation (blondes Haar, weiße Haut, blaue Iris)	113
- Nichtraucher mit Pigmentation (blondes Haar, weiße Haut, blaue Iris)	2

Summe

1552

7,78 % der Untersuchten der europäischen Bevölkerung mit blauer Iris, heller Haut und blondem Haar sind von solchen Veränderungen befallen.

Die bei zwei Personen (1,4 %) beobachtete Gingiva propria-Pigmentierung gibt einen Hinweis für die idio-
typische Pigmentationsmöglichkeit der mitteleuropäischen Bevölkerung (nie geraucht, keine Medikamenteneinnahme, keine verantwortliche Krankheit). 12 von 113 Personen mit Pigmentierung (10,6 %) sind als schwache Raucher zu bezeichnen (bis 10 Zig./die).

Für die statistische Überprüfung der Hypothese "kein Unterschied bei der Pigmentverteilung bezüglich Raucher und Nichtraucher" ist der Chiquadratkontingenz-Test durchgeführt worden.

Raucher	P (pigmentiert)	$\bar{P}$ (ohne Pigment)
schwache Raucher bis 10 Zig./die	12	419
mittlere bis starke Raucher	101	73
Nichtraucher	2	863

Chiquadratkontingenz

$$h = 3 \quad K = 2$$

Eingabewerte: 12.0
 419.0
 101.0
 73.0
 2.0
 863.0

	Beobachtet	Erwartet	Chiquad.	% Spalte	% Zeile	% Total
Zeile I						
	12	33.9877	14.2245	16.64	3.78	0.81
	419	397.0122	1.2177	93.36	96.22	28.48
Zeile II						
	101	13.7212	555.1651	67.08	28.04	6.86
	73	166.2787	47.5270	32.92	41.96	4.96
Zeile III						
	3	68.2909	62.4227	7.78	0.74	0.20
	863	797.7090	5.3439	92.22	99.26	58.66

Gesamtsumme $n = 1470$

Chiquadrat $\chi^2 = 685.9012176141 = 686$

Freiheitsgrade $FG = 2$

Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 1\%$

$686 > 13.8$ d.h. erheblicher Unterschied zwischen
 den Raucher- und Nichtraucher-Gruppen

Für die statistische Auswertung danke ich Herrn
 Dipl.Math. G.G.Thomas, Institut für medizinische
 Statistik und Dokumentation der FU Berlin.

Die statistische Hypothese "kein Unterschied bei der Pigmentverteilung bezüglich Raucher und Nichtraucher" wurde mit dem χ^2 Test überprüft.

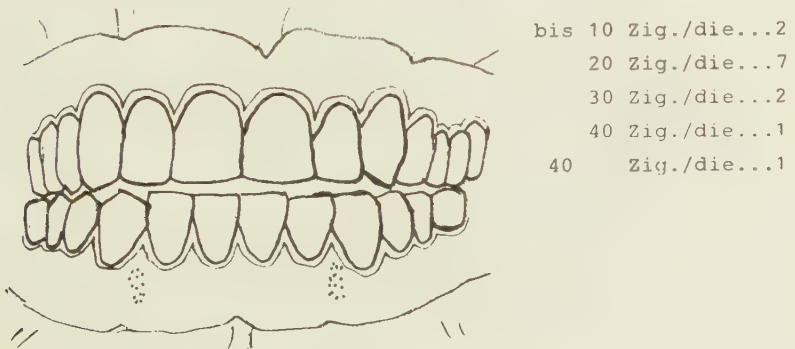
Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,001$ muß diese Hypothes verworfen werden zugunsten der Hypothese, "ein erheblicher Unterschied besteht bezüglich einer Pigmentverteilung zwischen Rauchern und Nichtrauchern".

3. Klassifikation und Typisierung der Pigmentierung unter Berücksichtigung der Lokalisation und Korrelation zur Zigarettenzahl/die

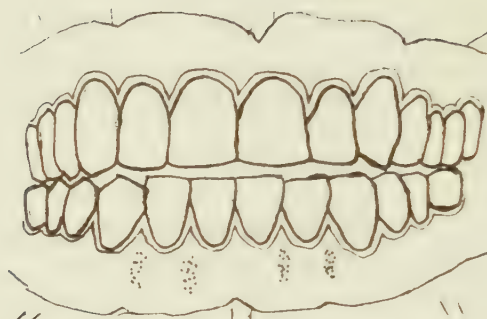
Nach eigenen Beobachtungen kann folgende Einteilung vorgenommen werden:

Unter 113 Personen zeigten 105 (92.9%) eine Gingiva propria-Pigmentierung (Klasse I,II) sowie gelegentliche Pigmentierung anderer Regionen (siehe Tab. 1), 8 eine Schleimhautpigmentierung ohne Beteiligung der Gingiva (Klasse III).

Klasse I: Betrifft nur einen Kiefer. Unter 105 Gingiva propria-Befallenen 51 Fälle (48,5 %). Es ist überwiegend der Unterkiefer. Unter 105 Personen mit nur Gingiva propria-Pigmentierung waren 3 (2,8 %) ausschließlich im Oberkieferbereich befallen.

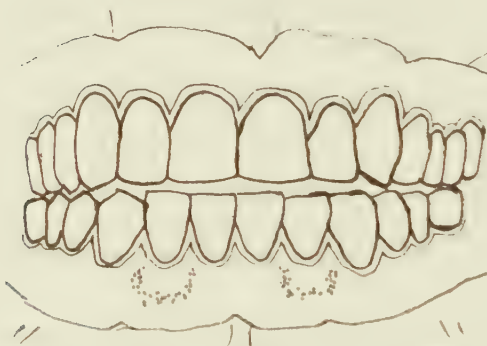


Typ A: distal von 2|2, symmetrisch (12,3 %)



Typ B: distal und mesial von
2|2, gruppiert symmetrisch (8,5 %)

bis 10 Zig./die... -
20 Zig./die... 2
30 Zig./die... 5
40 Zig./die... 1
40 Zig./die... 1



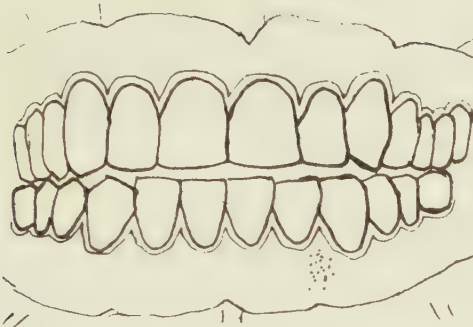
Typ C: distal und mesial von 2|2
zusammenfließend, symmetrisch (4,7 %)

bis 10 Zig./die... -
20 Zig./die... -
30 Zig./die... 5
40 Zig./die... 2
40 Zig./die... -



Typ D: bandförmig 3 bis 3 (13,3 %)

bis 10 Zig./die... -
20 Zig./die... 6
30 Zig./die... 5
40 Zig./die... 1
40 Zig./die... 2

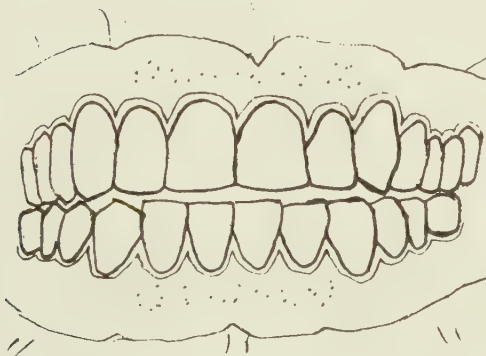


Typ E: nicht symmetrisch (7,6 %)

bis 10 Zig./die...	2
20 Zig./die...	4
30 Zig./die...	1
40 Zig./die...	1
40 Zig./die...	-

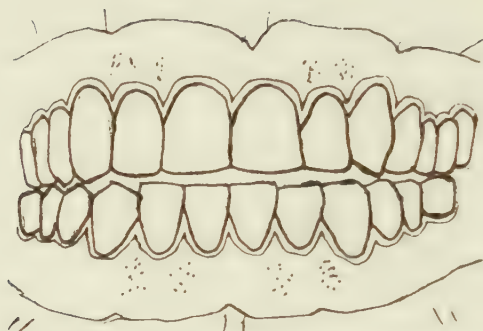
51

Klasse II: Betrifft beide Kiefer. 54 Fälle unter 104
Gingiva propria Befallenen (51,9 %).



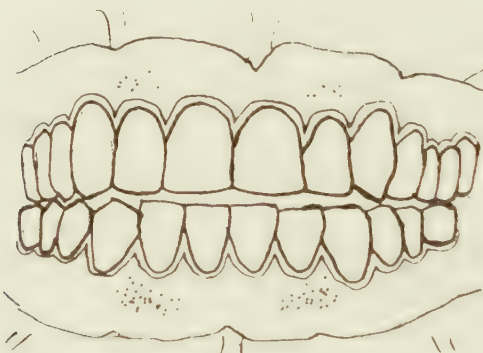
Typ A: OK + UK homogen verteilt (6,6 %)

bis 10 Zig./die...	1
20 Zig./die...	4
30 Zig./die...	-
40 Zig./die...	1
40 Zig./die...	1



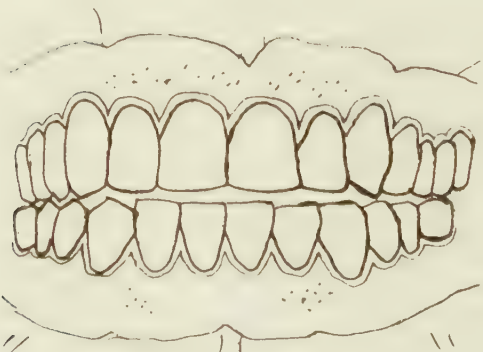
Typ B: OK + UK gleichmäßig gruppiert
(16,1 %)

bis 10	Zig./die...	1
20	Zig./die...	11
30	Zig./die...	4
40	Zig./die...	1
40	Zig./die...	-



Typ C: überwiegend UK (22,8 %)

bis 10	Zig./die...	2
20	Zig./die...	14
30	Zig./die...	6
40	Zig./die...	2
40	Zig./die...	-



Typ D: überwiegend OK (5,7 %)

bis 10	Zig./die...	2
20	Zig./die...	1
30	Zig./die...	2
40	Zig./die...	1
40	Zig./die...	-

Bei den häufiger vorkommenden Typen C und B der Klasse II kommt ein täglicher Zigarettenverbrauch zwischen 20 - 30 Zigaretten am häufigsten vor.

Klasse III: Betrifft die orale Schleimhaut ohne Gingiva propria-Beteiligung. Unter 113 Personen waren es 8 (7 % der gesamten Pigmentierung bei Rauchern). Davon waren 6 Fälle Pigmentierung der Planum buccale-Bereiche und 2 Fälle des harten Gaumens, posterior und nahe zur marginalen Gingiva.

Gingiva propria-Pigmentierung bei Rauchern war zwischen den Eckzähnen vestibulär und Pigmentierung der Planum buccale-Bereiche ungefähr in der Höhe der Kau-ebene zu beobachten.

4. Lokalisation der Pigmentierung bei Rauchern

P E R S O N E N		ORALE SCHLEIMHAUT (Klasse III)					G I N G I V A P R O P R I A														
		PLICA FIMBRIATA	ZUNGENHÜCKEN	MUNDBODEN	PLANUM BUCCALE	HARTER GUMMI	V E S T I B U L A R										O R A L				
							U N T E R K I E P E R (Klasse I)					O B E R K I E P E R (Klasse I)					O + U K I E P E R (Klasse II)				
							TYP A					TYP A					TYP A				
							TYP A	TYP B	TYP C	TYP D	TYP E	TYP A	TYP B	TYP C	TYP D	TYP E	TYP A	TYP B	TYP C	TYP D	(NUR UK)
61	FINFTE REGION	-	-	-	6	1	8	4	3	7	1	1	-	-	2	-	3	9	12	4	-
11	NEUNTE REGION			•	•												•				
				•	•				•												
			•	•	•																
					•																
			•		•																
					•				•												
					•					•											
																	•				
		1	2	4	8	-	2	1	3	1	-	-	-	-	-	2	1	-	-	1	1
		1	2	4	14	1	10	5	6	8	1	1	-	-	2	2	4	9	12	5	1
		Total																			
29	INNEE REGION	-	-	-	1		1	4	1	4	2	-	-	-	-	-	1	5	9	1	-
12	ZEHNFTE REGION				•													•			•
					•																
					•																
					•																
					•																
					•																
					•																
					•																
					•																
					•																
		1	1	9	6	1	1	-	-	1	1	-	-	-	-	1	2	3	3	-	3
		1	1	9	7	1	2	4	1	5	3	-	-	-	-	1	3	8	12	1	3
		Total																			
113		2	3	13	21	2	12	9	7	13	4	1	-	-	2	3	7	17	24	6	4
		♂, ♀ TOTAL																			

Tab. 1: Verteilung der Lokalisation

Auffällig erscheint die Häufigkeit der Pigmentierung bei den Frauen am Mundboden und bei Männern am Planum buccale.

5. Korrelation zwischen Rauchen, Medikamenteneinnahme, Alkohol und Krankheiten bei rauchenden Personen mit Pigmentierung

Graphischer Überblick über Pigmentierung bei Rauchern -
Rauchmenge und Rauchdauer:

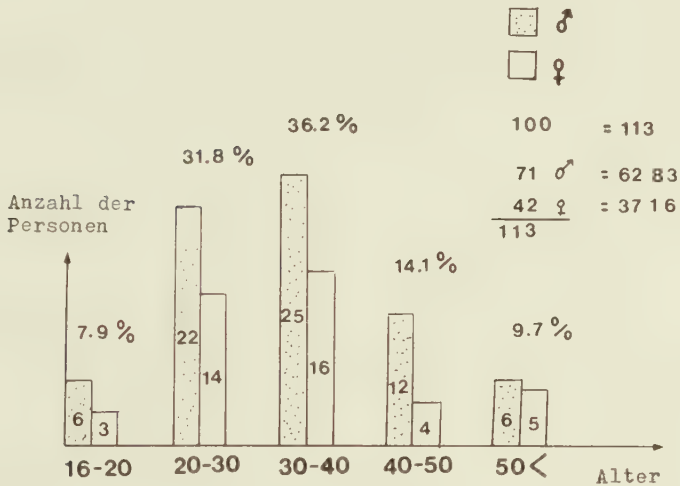


Abb. 12: Altersverteilung der Personen

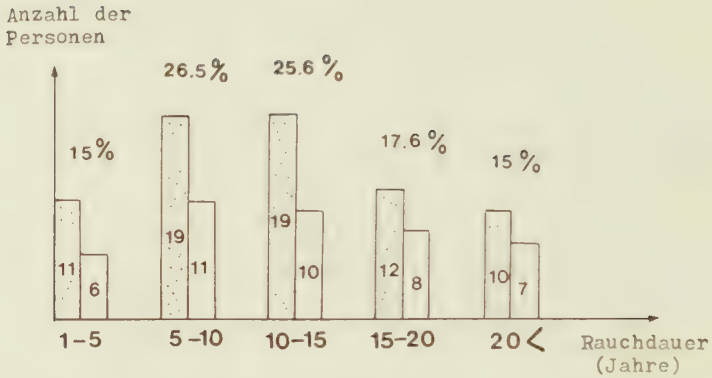


Abb. 13: Korrelation zur Rauchdauer

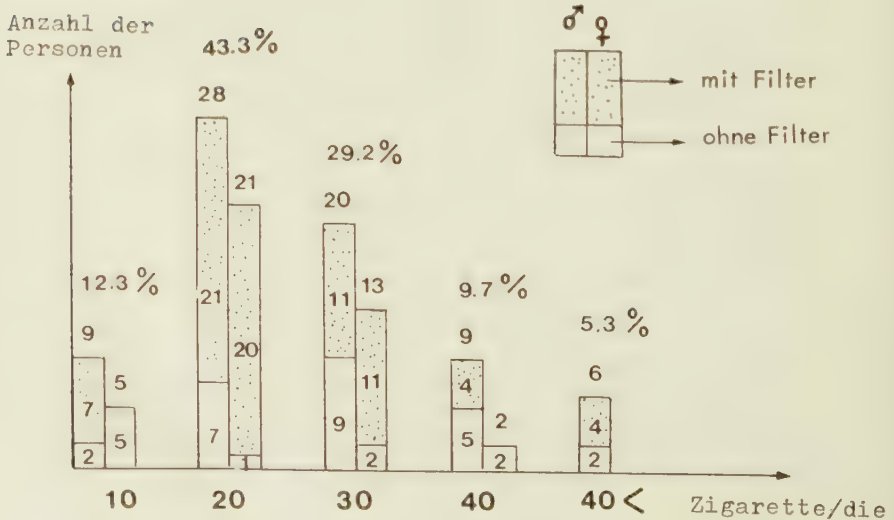


Abb. 14: Zigarettenart und täglicher Verbrauch

Es waren mehr rauchende Männer (62,8 %) als Frauen von einer Pigmentierung betroffen, bei etwa gleichgroßem Zigarettenverbrauch (Tab: 1).

15 % der Fälle zeigten bereits nach 1-5 -jähriger Rauchdauer eine Pigmentierung (Abb: 13).

Raucher, die nur bis zu 10 Zig./die verbrauchten waren deutlich weniger von Schleimhautpigmentierungen betroffen (12,3 %) als die Gruppe, die 10-20 Zigaretten verbrauchte, welche in 43,3 % Pigmentierungen aufwies (Abb: 14).

Bei der Dauermedikation unter den 113 pigmentierten Personen traten Antirheumatika/Analgetika (7 Fälle), Antacida/Gastritis-ulcus Mittel (7 Fälle) und Herz-Kreislauf/Blutdruckmittel (10 Fälle) besonders hervor. Hier wurde wieder einmal die bekannte Korrelation der Herz-Kreislauf und Magenschleimhaut-Erkrankungen zum Rauchen deutlich.

7 Personen hatten z.Z. Gastritis und 7 Ulcus ventriculi oder duodeni. Weitere 6 Personen hatten früher dieselben Magenkrankheiten gehabt.

Die Altersgruppe 30-40 war mit 36,2 % am meisten betroffen (Abb. 12).

6. Histologischer Nachweis des Melanins

Von 20 Patienten mit klinisch festgestellten Pigmentationen wurden unter Lokal-Infiltrationsanästhesie (Lidocain-hydrochlorid 0,02 g) Stanzbiopsien (3 mm Ø) überwiegend von der Gingiva propria OK- oder UK-vestibulär durchgeführt. Darunter waren zwei Biopsien vom Planum buccale, eine andere vom harten Gaumen (Hämosiderin Pigmentation). Zwei Biopsien unter 20 mit schon klinisch festgestellten Hämosiderin- und Amalgam-Pig-

mentationen sind, um einen Vergleich unter den histologischen Bildern machen zu können, mit einbezogen worden.

11 von 18 Fällen einer Melanin-Pigmentation waren nach klinischen und anamnestischen Feststellungen Pigmentierungen bei Rauchern, 7 Pigmentierungen bei Nichtrauchern.

Arbeitsgang

Fünf Präparate wurden durch 4%iges Formalin, 15 Präparate durch Glutaraldehyd fixiert (3% Glutaraldehyd in 0,02 PBS-Puffer pH 7,35).

Formalin-fixierte Präparate wurden 1/2 Stunde gewässert, Glutaraldehyd-fixierte in 3mal PBS-Puffer jeweils 24 Stunden gespült.

Alle Präparate wurden durch Auto-Technik 12 Stunden in Paraffin eingebettet, über die aufsteigende Alkoholreihe von 70% bis zu absolutem Alkohol, sowie Azeton-Xylol ausgegossen. Danach sind die Paraffinblöcke gegossen und 5 µ dicke Schnitte gefertigt worden. Nach der HE-Färbung wurden sie im Lichtmikroskop untersucht.*)

Das nach 24stündiger Bleichung mit H_2O_2 (Perhydrol 1 H_2O_2 + 9 H_2O verdünnt) feststellbare Verschwinden des Pigments war Nachweis für Melanin. Noch vorhandes Pigment konnte mit der Turnbull-Reaktion als eisenhaltiges Pigment definiert werden.

Alle 11 Präparate von Pigmentierungen bei Rauchern waren gering bis mäßig parakeratotisch verhornt. Bis auf 3 Präparate waren bei allen 8 geringe Entzündungselemente festzustellen wie Histioozyten, Rundzellen (72,7%).

Dagegen war unter den 7 idiotypischen Melanin-pigmentierten Präparaten nur einmal Entzündungselemente festzustellen (14,2%).

*) Für die freundliche Hilfe bei der Auswertung der histologischen Präparate danke ich Herrn Prof.Dr. M.U. Gross, Institut für Pathologie (Klinikum Steglitz) der FU Berlin.

Histologische Vergleichsbilder verschiedener Pigmentations-
präparate



Abb. 14: Melanin Pigmentation bei einem Raucher
(Vergr. 312:1; Färbung: HE)

Abb. 14 zeigt den Ausschnitt aus einer normal aufgebauten Schleimhaut mit gering parakeratotisch verhornenden Plattenepithel, das in der basalen Schicht mäßig pigmentiert ist.

In der Umgebung einer Kapillaren sind Rundzellen, Histiozyten und Leukozyten im Sinne einer geringen Entzündung zu sehen.



Abb. 15: Exogenes Pigment (Amalgam-Tätowierung)
(Vergr. 312:1, Färbung: HE)

Abb. 15 zeigt unter dem Epithel im lockeren fibrösen Stroma bräunlich-schwarzes Pigment, das in Histiocyten phagozytiert ist, aber auch in kleineren Komplexen extrazellulär auftritt. Dieses Fremdmaterial wird teilweise von Hystiozyten und Riesenzellen umgeben.

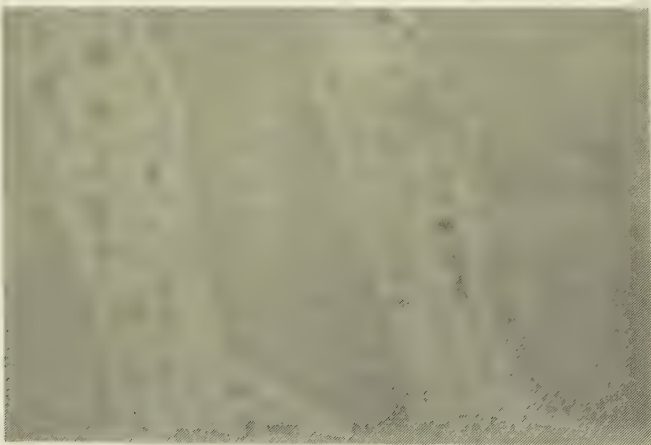


Abb. 16: Endogene Pigmentierung
(Vergr. 312:1, Färbung: HE)

Abb. 16 zeigt bei der Eisenfärbung eine sich deutlich machende, feinkörnige oder diffuse Ablagerung von Eisen in Histiocyten unter dem Epithel im Sinne einer Siderose.

Es wurde in allen Fällen von Rauchermelanose in den histiologischen Stichproben Melanin gefunden.

7. Temperaturmessung während des Rauchens

a) Beschreibung der Meßapparatur

Um die mögliche Wirkung der lokalen Temperaturveränderungen während des Rauchens festzustellen, sind Experimente durchgeführt worden.

Ein für diesen Zweck brauchbares Gerät sollte folgende Eigenschaften besitzen:

- möglichst kleines Volumen des Fühlers
- schnelles Ansprechen auf Temperaturänderungen
- Empfindlichkeit für kleine Temperaturunterschiede

Da ein Gerät, das alle diese Eigenschaften besitzt, im üblichen Handel nicht zu erhalten war, haben wir uns entschlossen, es selbst zu konstruieren. Dazu sind NTC-Widerstände (*) mit 1 mm Durchmesser verwendet worden. NTC-Widerstände besitzen einen negativen Temperaturkoeffizienten des elektrischen Widerstands, d.h. der Widerstand nimmt mit steigender Temperatur ab. Sie werden im Handel überwiegend als Thermistoren bezeichnet. Hierzu werden Halbleiter verwendet, Metalloxide und oxidische Mischkristalle, die bei hohen Temperaturen gesintert werden.

(*) Hersteller: Knauer-Wissenschaftliche Geräte, Berlin
Artikel Nr. EL 203 100



Abb. 17: 2 Thermistoren (1 mm Ø)

Die Lötstellen der Thermistoren zum Kabel erfolgte mit einer Pattex-Pistole und Heißklebekunststoff (*), da die Flexibilität während der Adaptation auf Gingiva propria wichtig ist.

In dieser Weise wurden zwei Thermistoren angefertigt und durch flexibles, isoliertes Kabel (jeweils 100 cm) an den Operationsverstärker angeschlossen. Dieser Verstärker war um die Empfindlichkeit der kleinen Temperaturveränderungen zu erhöhen, nötig. Für diesen Zweck ist ein durch TL 1709 IC (integrierte Schaltung) funktionierende 2 Kanal-Operationsverstärker und eine "Wien-Brücke" für 1,5 Volt angefertigt worden (**).

(*) Hersteller: Henkel KGaA-Düsseldorf

(**) Für die freundliche Hilfe zur Fertigstellung des Operationsverstärkers danke ich Herrn ZA. Ahmet BAĞCI, Universität-Heidelberg, Abt. Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde II

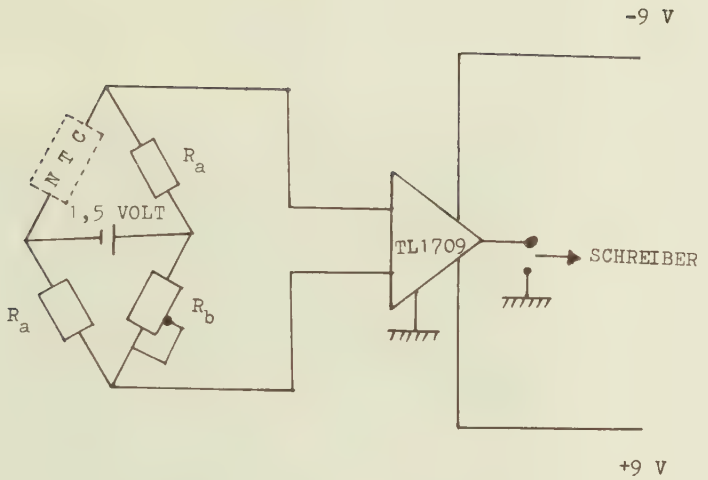


Abb. 18: Schaltplan des Operationsverstärkers

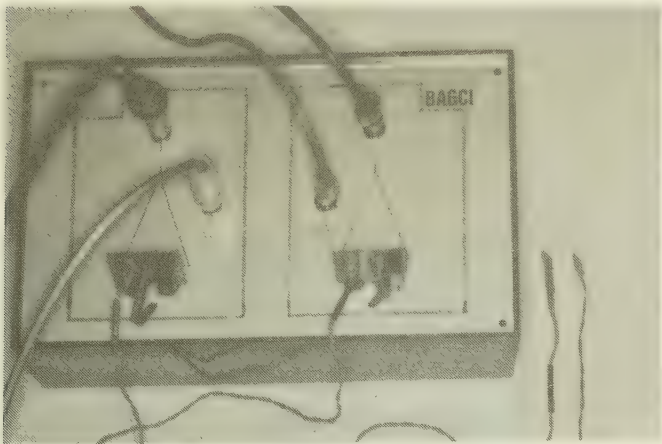


Abb. 19: Operationsverstärker

Bei den Versuchen ist ein Linienschreiber (*) verwendet worden (Meßbereich 10 V).

Als Papiervorschub wurde je nach Bedarf 10 mm/min. oder 200 mm/min. ausgesucht.



Abb. 20: Linienschreiber

Vor den Versuchen ist der Schreiber mit einem Haake-Thermostat F 3 C geeicht worden. Der Thermostat wurde mehrere Stunden vor der Eichung auf die Temperaturen 20° C und 40° C eingestellt (*).

b) Versuche

Ziel der Messungen ist es, die Temperaturveränderungen auf der Gingiva propria, die eventuell während des Rauchens auftreten können, zu registrieren.

(*) Für die freundliche Hilfe für die Versuche danke ich Herrn Dipl. Phys. Dr.rer.nat. K. Dermann, Werkstoffkundeabteilung des Fachbereichs Zahn-, Mund- Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin.

Es ging nicht um eine Bestimmung der absoluten Temperaturen der Mundschleimhaut, sondern um die vergleichende Temperaturmessung während des Rauchens.

Kontakt und Reibung der Lippe an den Meßfühlern ist nicht berücksichtigt worden, da es auch in vivo geschieht. Der Meßfühler mußte allerdings fest und reibungslos auf der Gingiva propria liegen. Das war wegen der Lippenbewegung während des Rauchens problematisch. Es wurden Selbstversuche mit Abdruckmassen wie Optosil und Impregum und auch mit selbstgebogenen Klammern durchgeführt, die von lingual über die Schneidekante nach vestibulär verliefen. Keiner von diesen Vorversuchen hat sich bewährt, da der Meßfühler durch Lippenbewegung immer wieder rutschte oder ganz herauskam. Dieses Problem ist zum Schluß durch Edgeloock-Bracket's gelöst worden. An verschiedenen Bracketts in verschiedenen Größen sind 2 cm lange Klammerdrähte mit rundem Durchschnitt gelötet worden. Die Drähte verlaufen zur Umschlagfalte und dann wieder nach oben. Durch diese festen und breitfüßigen Halteelemente, die an 3 Zähnen aufgesetzt worden waren, war der flache Meßfühlerisolierungsanteil während des Versuches nicht mehr beweglich. Diese Apparatur hat noch einen Vorteil, je nach individueller Form des Proc. alveolaris können die Drähte aktiviert werden (siehe Abb. 21).

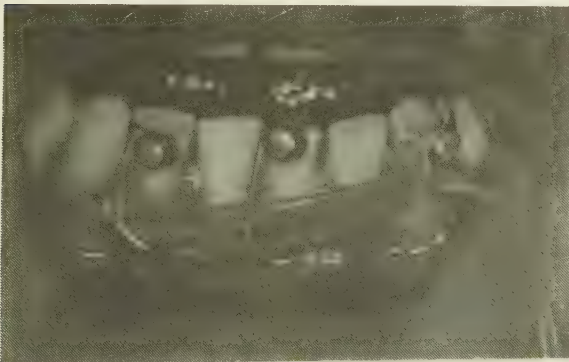


Abb. 21: adaptierter Meßfühler vor dem Versuch

Der Raum, in dem die Messungen vorgenommen wurden, war zugluftfrei und von möglichst konstanter Temperatur um 20° C.

Auf Entzündungen der Gingiva, Einnahme von Antipyretikum oder gefäßaktives Mittel ist nicht geachtet worden, da es nicht um absolute Temperaturfeststellungen ging. Die Probanden hatten zuvor nichts Heißes oder Kaltes getrunken oder gegessen. Bei den Versuchen haben verschiedene Personen teilgenommen, wie starke und schwache Raucher, mit und ohne Pigmentierung, Frauen und Männer. Die Messungen erfolgten überwiegend am UK und bei zwei Probanden wurde die periphere Hauttemperatur am Zeigefinger gemessen. Nach dem Adaptieren des Meßfühlers am Zahnfleisch wurde bis zum Rauchen 3 Minuten gewartet, inzwischen war der Mund nicht ständig geschlossen, da die Probanden sprachen. Damit sollte eine zusätzliche Temperaturerhöhung des Zahnfleisches durch geschlossenen Mund vermieden werden.

Versuchsergebnisse

Es wurde festgestellt, daß Temperaturunterschiede auf dem Zahnfleisch beim Einzug des Rauches sowie beim Ein- und Ausatmen geben kann. Eine straffe oder lockere Haltung der Lippen und die axiale Richtung des Zigarettendes ist entscheidend.

Abb. 22 zeigt die Temperaturgraphik während des Rauchens mit temperaturunterschiedlichen Phasen.

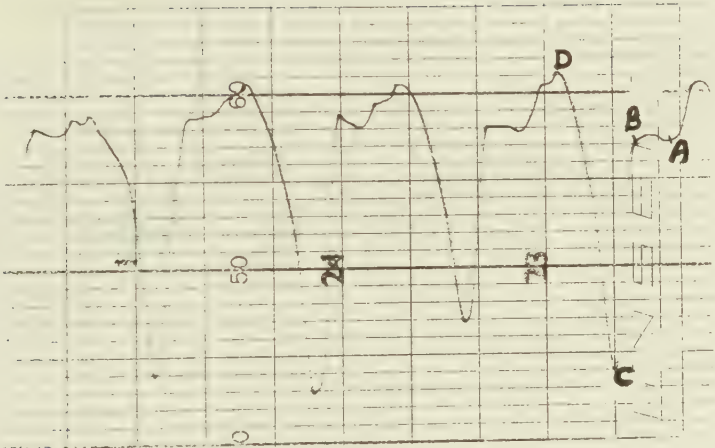


Abb. 22: Papiervorschub 200 mm/sec. (← —)

Abschnitt A - B: Einzug des Rauches

Abschnitt B - C: Inhalation

Abschnitt C - D: Exhalation

Es hat sich gezeigt, daß es beim Inhalieren am Zahnfleisch erst zu einer Temperatursenkung und dann am Ende der Exhalation zu einer stärkeren Temperaturerhöhung als vor dem Zug kommt.

Temperaturerhöhungen an der Gingiva propria zwischen Inhalation und Exhalation schwankten zwischen $0,76^{\circ}\text{C}$ bis $0,87^{\circ}\text{C}$ (Durchschnitt $0,81^{\circ}\text{C}$).

Die Abb. 23 mit einem schnelleren Vorschub gibt einen Überblick über die gemessenen Temperaturunterschiede während des Rauchens.

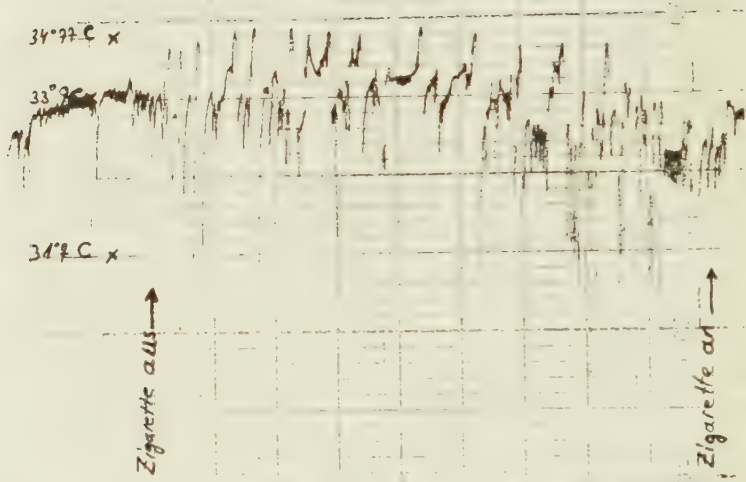


Abb. 23: Papiervorschub: 10 mm/sec. (←—)

Es konnte bei nicht pigmentierten Probanden festgestellt werden, daß die Temperaturerhöhung an der Gingiva propria während des Rauchens geringer war, als bei pigmentierten Probanden. Bei solchen Probanden ist durchschnittlich $0,1737^{\circ}\text{C}$ Temperaturerhöhung gemessen worden. Dafür kann der Rauchstil, wie das Halten der Zigarette zwischen den Lippen, eine straffe Haltung der Lippen mit nicht tief eingesteckter Zigarette und die Inhalation verantwortlich gemacht werden. Wahrscheinlich spielt die Rauchgewohnheit dabei eine wesentliche Rolle, wie das nächste Beispiel zeigt (Abb. 24).

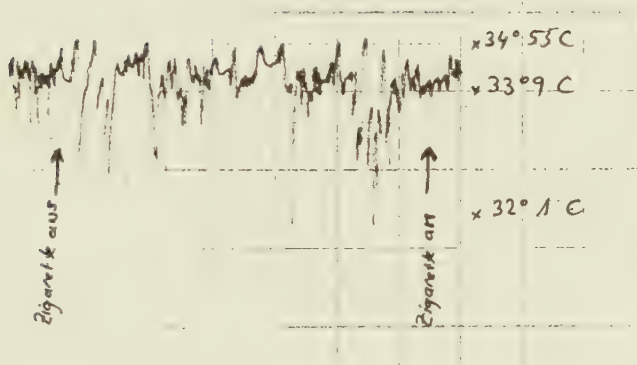


Abb. 24: Papiervorschub 10 mm/sec. (←)

Derselbe Proband wie bei Abb. 23 rauchte diesmal ohne Filter, trotzdem war die Temperaturerhöhung $0,27^{\circ}\text{C}$ kleiner als mit Filter, obwohl am Filter- und Zigarettenende ein Temperaturunterschied von $4,39^{\circ}\text{C}$ zugunsten der Nichtfilterzigarette war. Der Proband gab an, daß während des Rauchens der Mund brannte, bitter war und die Zigarette ohne Filter insgesamt nicht geschmeckt hatte.

Ein veränderter Rauchstil im Sinne einer unbewußten Abwehr gegen diese negativen Empfindungen, kann hier angenommen werden.

Bei zwei Probanden sind während des Rauchens gleichzeitig mit dem zweiten Meßfühler mögliche Hauttemperaturschwankungen gemessen worden, um die allgemein bekannten Hauttemperaturrückgänge an den Extremitäten zu sehen. Dabei sind zwei wesentlich unterschiedliche Temperatur-

abfälle mit $0,4393^{\circ}\text{C}$ und $1,3182^{\circ}\text{C}$ beobachtet worden.
Dieser Abfall war kontinuierlich und gleich nach dem
Aufhören des Rauchens näherte sich die Temperatur wie-
der ihren Anfangswerten.

IV. DISKUSSION

Es gibt bis jetzt kaum Veröffentlichungen in der Literatur über Zusammenhänge zwischen Mundschleimhautpigmentierungen und Tabakrauchen. Der erste Bericht ist von PICHLER (74) im Jahre 1916. Er fand Pigmentflecken neben den leukoplastischen Veränderungen in der Wangenschleimhaut meist bei Zigeunern, aber auch bei weißen Landstreichern, jedoch nur bei dunkelhäutigen und wertete sie als Folge des Tabakkauens. MIKULICZ u. KÜMMEL (63) berichten von diesen Beobachtungen in ihrem Buch (1922).

Da alle von dem Österreicher Pichler festgestellten Pigmentationen bei brünetten Personen waren, ist die Möglichkeit einer idiotypischen Pigmentierung nicht sicher auszuschließen. Ohne Definition der Schleimhaut und ohne Lokalitätsangabe erwähnt auch SCHUERMANN (83) die fleckige Pigmentierung, die durch Tabakkauen und Rauchen entstehen kann (1958).

Die erste genaue Beobachtung der nicht idiotypischen Gingiva propria- Pigmentierung bei starken Rauchern der nordeuropäischen Bevölkerung (Nord-Schweden) mit blauer Iris, blondem Haar und heller Haut ist von HEDIN (34) aus dem Jahre 1977. Er hat diese Pigmentierung wegen der Korrelation zum starken Rauchen als "Rauchermelanose" bezeichnet.

Eine weitere größere epidemiologische Studie über orale Melaninüberpigmentierung unter besonderer Berücksichtigung des Einflusses von Tabakgewohnheiten wurde kürzlich erneut aus Schweden veröffentlicht (1982) AXELL/HEDIN (2).

Die eigene Untersuchung bestätigt die Ergebnisse von HEDIN, hinsichtlich einer statistisch gesicherten Korrelation zwischen Rauchen und oraler Pigmentation. Diese

Pigmentation beruht nicht auf konstitutionsbedingten Faktoren.

Von 1477 hellhäutigen mitteleuropäischen neuen Patienten der Berliner Universitäts-Zahnklinik wiesen 115 (7,78 %) Pigmentierungen auf. Demgegenüber stehen bei HEDIN Häufigkeiten der Pigmentierung von 14,9 % bzw. 12,9 % bei zwei untersuchten Gruppen, 121 Patienten mit Paradontal-Erkrankungen und 93 Helferlin-Schülern mit überwiegend gesunder Gingiva (1977). In der neuen Untersuchung von AXELL und HEDIN (1982), die an 30 118 Personen vorgenommen wurde, nähert sich die Pigmentierungshäufigkeit mit 9,9 % den 7,78 % der Berliner Untersuchung.

Während 18,67 % der in Berlin untersuchten hellhäutigen Raucher eine Schleimhautpigmentierung aufweisen, waren es in der Untersuchung in Nord-Schweden 28,25 % (errechneter Wert nach den Angaben von HEDIN (1977)), bei der neuen schwedischen Studie konnte eine Häufigkeit von 18,5 % errechnet werden (unter den Tabakrauchern waren 21,5 % pigmentiert im Vergleich zu 3 % unter den Nichtrauchern) AXELL/HEDIN (1982).

73 starke Raucher (12 % aller Raucher) der eigenen Untersuchung zeigten keine Pigmentierung. Vergleichsangaben sind der Veröffentlichung von HEDIN nicht zu entnehmen.

Das Vorkommen einer als idiotypisch gewerteten Pigmentierung der Mundschleimhaut bei hellhäutigen Europäern wird auf 5 % (FRY u. ALMEDA)(25) bzw. maximal 6 % (Durchschnittswert aus der Literatur nach HEDIN) geschätzt. Hierbei findet jedoch das Rauchen keine Berücksichtigung. Diesen Werten entsprechen die eigenen 7,78 % durchaus, während die Werte von 14,9 % bzw. 12,9 % von HEDIN sich bei der Untersuchung von 1977

davon deutlich abheben. Der neue Wert von 9,9 % von AXELL/HEDIN (1982) nähert sich jedoch dem Durchschnittswert der Literatur.

Im eigenen Untersuchungsgut fanden sich lediglich 2 Personen (blondes Haar, weiße Haut, blaue Iris) mit Pigmentierungen, die nicht rauchten. In der Untersuchung von AXELL und HEDIN waren es 3 % (6,8 % der untersuchten Personen waren Ausländer, aber davon nur ca. 1 % Südeuropäer).

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der eigenen 113 rauchenden Personen mit Pigmentierung (am häufigsten betroffene Altersgruppe mit 36 %: 30-40 Jahre, Männer 62 %, Frauen 37 %) ist mit dem selektierten Untersuchungsgut von HEDIN nur bedingt vergleichbar. Dennoch geht aus beiden Untersuchungen hervor, daß die Pigmentierung nicht altersabhängig ist. Jedoch war die Geschlechtsverteilung in der schwedischen Untersuchung von 1977 umgekehrt. Es wurden als Erklärung hormonelle Einflüsse (Östrogen) und hormonelle Kontrazeptiva diskutiert. In der neuen schwedischen Untersuchung wird aber auch kein statistisch bedeutsamer Unterschied zwischen Geschlechtern gefunden, wo die Verbreitung bei Männern 10 % und bei Frauen 9,4 % des gesamten Untersuchungsgutes betrug.

Medikamente und Erkrankungen, welche den Pigmentstoffwechsel beeinflussen könnten, konnten in der eigenen Untersuchung weitgehend ausgeschlossen werden. Auch bei HEDIN spielen sie eine zu vernachlässigende Rolle. Hinsichtlich anderer Erkrankungen fiel die Häufigkeit von Gastritis- und Ulcus-ventriculi- bzw. duodeni-Anamnese mit 12 % auf, Leiden mit einer bekannten Korrelation zum Rauchen.

Alle histologischen Präparate waren gering bis mäßig parakeratotisch verhornt, es fehlte jedoch eine Hyperkeratose wie sie in der buccalen und palatinalen Schleimhaut der meisten starken Raucher zu finden ist. Einen Zusammenhang zwischen Hyperkeratose und Pigmentierung der Wangenschleimhaut gab schon PICHLER (74) an (1916). HAIM (30) weist auch auf Zusammenhänge von Pigmentanhäufungen und echte Keratinisierungen der Mundschleimhaut hin.

72,7 % der histologischen Präparate zeigten geringe Entzündungsbilder. Melaninbildung als Folgeprozeß des Erythems ist bekannt. Mastzellen wirken bei entsprechender Reizung auf die Melanocyten ein und führen zu einer Verstärkung der Melaningranula STÜTTGEN/SCHAEFER (90). Jedoch hat das überaus häufige entzündliche Erythem der Gingiva (Gingivitis) offenbar keine Pigmentierungsreaktion zur Folge. Dies geht auch aus der Untersuchung von HEDIN hervor, der keine Korrelation zwischen Gingivapigmentierung und entzündlichen Parodontopathien finden konnte. Nach Beobachtungen von HEDIN/RONQUIST/FORSTBERG (36) war die Sulcusfließrate bei Rauchern wesentlich geringer. Eine Gingivaentzündung ist bekanntlich mit erhöhten Sulcusexudatmengen verbunden. Raucher mit einer Pigmentierung haben einen höheren Zigarettenverbrauch als diejenigen Raucher, die keine Pigmentierung haben (Tab. 1).

EIGENE UNTERSUCHUNG				UNTERSUCHUNG VON HEDIN - 1977 - (Tel 1 zusammengerechnet)		
	Zig. Menge	Anzahl der Personen	% 1475=100%	Zig. Menge	Anzahl der Personen	% 214=100%
Raucher ohne Pigmentation	bis 10 Zig./die	407	419	10 Zig./die	77	40 %
	1-2 Pfeifen/die	5		191,7 g Pfeifentabak/W	3	
	3-4 Zigarren/die	7		—	—	
	—	—		70,8 g Schnupftabak/W	6	
	bis 20 Zig./die	49	73			
	bis 30 Zig./die	12				
	bis 40 zig./die	4				
	40 < Zig./die	4				
	mehr als 5 Pfeifen od. 8 Zigarillos/die	4				
Raucher mit Pigmentation	bis 10 Zig./die	14	113	12,7 Zig./die	30	14 %
	bis 20 zig./die	51				
	bis 30 zig./die	33				
	bis 40 Zig./die	11				
	40 < Zig./die	6				

Tab. 4: Vergleich des Zigarettenverbrauchs und
der Pigmentierungshäufigkeit

Es gibt eine gewisse Tendenz zu größerem Zigarettenverbrauch bei Pigmentierten, zugunsten der Männer (Tab. 5).

113 PIGMENTIERTE RAUCHER EIGENER UNTERSUCHUNG			71 PIGMENTIERTE RAUCHER DER UNTERSUCHUNG VON HEDIN (Teil 2) -1977-	
	Anzahl der Personen	Zigaretten Menge	Anzahl der Personen	Zigaretten Menge
♂	71 (62.8 %)	bis 10 Zig./die = 9	23 (32.4 %) (davon 2 Pfeifenraucher)	16.7 Zig./die (bzw. 50 g Pfeifentabak/W
		20 Zig./die = 28		
		30 Zig./die = 20		
		40 Zig./die = 9		
		40 Zig./die = 6		
♀	42 (37.2 %)	bis 10 Zig./die = 5	48 (67.6 %)	12.6 Zig./die
		20 Zig./die = 21		
		30 Zig./die = 13		
		40 Zig./die = 2		
		40 Zig./die = 0		

Tab. 5: Zigarettenverbrauch bei pigmentierten
Männern und Frauen

In einer Untersuchungsreihe konnte eine Temperaturerhöhung an der Gingiva propria bei pigmentierten Probanden während des Rauchens mit durchschnittlich 0,81°C festgestellt werden. Bei nicht pigmentierten rauchenden

Probanden waren es 0,17°C.

Aus der allgemeinen Pathologielehre ist es bekannt, daß durch Wärmeschädigung der Epidermiszellen Pigmentierungen gebildet werden können. Die Frage ist es, ob die festgestellte Temperaturerhöhung auf die Dauer für solche Pigmentvermehrung reicht.

Nach HERRMANN/IPPEN/SCHAEFER/STÜTTGEN (40) ist die Energie für eine direkte Pigmentierung so gering und der Prozeß von anderen biologischen Systemen soweit unabhängig, daß die Pigmentdunkelung auch durch Erwärmen von Leichenhaut hervorgerufen werden kann. FASSKE/MORGENROTH (20), HANEKE (33) stützen sich wahrscheinlich auf diese Aussage, in der Annahme, daß die unregelmäßige Pigmentbildung der Mundschleimhaut eine Folge von mechanischen und thermischen Reizen ist.

Nach der festgestellten geringfügigen Hyperkeratose bei allen histologischen Präparaten und vermehrter Melaninproduktion könnte man parallel zur Lichtschwiele der Haut hier eine reaktive Wärmeschwiele für Lamina propria und Submukosa annehmen.

Für die erheblich geringere Temperaturerhöhung während des Rauchens bei den nicht pigmentierten ist anscheinend die Ursache der Rauchstil, Haltestelle der Zigarette zwischen den Lippen und Spannung der Lippe.

Die häufigere Mundschleimhautpigmentierung bei den Frauen am Mundboden und bei den Männern am Planum buccale ist möglicherweise ebenfalls mit dem Rauchstil verbunden, da die Männer überwiegend als stärkere Raucher direkt inhalieren (Wirkung des Rauches weiter nach dorsal), die Frauen dagegen meistens den Rauch erst in den vorderen Teil des Mundes kurz einziehen und dann inhalieren (nach eigenen Beobachtungen und Befragungen der Raucher).

Auf welchem Wege die Melanocyten der Mundschleimhaut bei vielen starken Rauchern zur klinisch wahrnehmbaren Pigmentanhäufung stimuliert werden, ist jedoch weitgehend ungeklärt.

Die Beobachtung einer wesentlichen Erhöhung zyklischer Nukleotide wie cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) und cGMP (zyklisches Guanosinmonophosphat) im Gingivalgewebe bei starken Rauchern lassen vermuten, daß Tabakrauchen den zellulären Metabolismus im menschlichen Gingivalgewebe verändern konnte HEDIN, RONQUIST, FORSTBERG -1981- (36). cAMP ist für die funktionellen Veränderungen in den Melanocyten verantwortlich und soll auch den Transfer von Melanin aus den Melanocyten zu den Epithelzellen vermitteln McGUIRE 1972 (60), JIMBOW/FITZPATRICK 1975 (4), KITANO 1976 (45).

Nach Untersuchungen von LINDQUIST/ULLBERG -1975- (54) akkumulieren sich verschiedene Arzneimittel und andere chemische Substanzen (besonders Nikotin als polycyclische Verbindung) über längere Zeit in melaninhaltigen Geweben bei Mäusen. Initial ist eine zunehmende Bildung von Melaninkörnern, dann degenerative Veränderungen zu sehen, z.B. im Augen, Innenohr und retikulo-endothelialen System.

Eine direkte Wirkung des Rauches scheint somit die Orale Pigmentierung auszulösen. Naheliegend ist ein Einfluß von Inhaltstoffen des Tabakrauches.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden 1477 hellhäutige mitteleuropäische neu aufgenommene Patienten im Alter über 16 Jahre der Berliner Universitätszahnklinik auf Pigmentierungen der Mundschleimhaut unter besonderer Berücksichtigung des Rauchens untersucht. Pigmentierungen wurden in 7,78 % gefunden vorwiegend an der Gingiva propria vestibulär. Von den 1477 hellhäutigen Rauchern wiesen 18,67 % Schleimhautpigmentierungen auf. Zwischen dem Rauchen und Pigmentierung besteht eine statistisch gesicherte Korrelation. Damit werden die Untersuchungsergebnisse von HEDIN aus Nordschweden hinsichtlich einer "Rauchermerlanose" für Berlin bestätigt.

In bioptischen Stichproben konnte histologisch nachgewiesen werden, daß es sich bei dem Pigment um Melanin handelt.

Das Vorkommen und das Ausmaß der Pigmentierung hängen von der Quantität des Rauchens und wahrscheinlich auch vom Rauchstil ab. Es wurden experimentelle Untersuchungen vorgenommen, um das Ausmaß und die mögliche Bedeutung von Temperatureinflüssen beim Rauchen zu ermitteln. Eine direkte Wirkung von Rauchinhaltsstoffen scheint für die Schleimhautpigmentierung verantwortlich zu sein.

Die bisher als konstitutionell bedingt angenommene idiotypische Schleimhautpigmentierung hellhäutiger Menschen wird nach schwedischen und der Berliner Untersuchung offenbar im wesentlichen exogen durch das Rauchen verursacht.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 ARNOLD, M. Das Temperaturverhalten der
 Gingiva bei Anwendung hormo-
 neller Kontrazeptiva.
 Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
 68, 773, (1980)

- 2 AXELL, T., Epidemiologic study of excessive
 HEDIN, C.A. melanin pigmentation with special
 reference to the influence of
 tobacco habits.
 Scand.J.Dent.Res. 90, 434, (1982)

- 3 BAGNALA, J.T., Common origin of pigment cells.
 MATSUMOTO, J., Science 203, 410, (1979)
 FERRIS, W.,
 FRUST, S.K.,
 TURNER, Jr.W.A.,
 TCHEN, T.T.,
 TAYLOR, J.D.

- 4 BATAILLE, R., zit. n. HERRMANN, D.:
 MARSAN, J. "Oraler Lichen ruber ohne Haut-
 beteiligung"
 Med. Diss. Berlin 1962

- 5 BHASKAR, S.N. Synopsis der Mundkrankheiten
 Medica Verlag, 306-312, 1976

- 6 BJORLIN, G., Pigmented mole in oral mucosa.
 BERGMAN, F. Odontol.Revy 11, 241, (1959)

- 7 BREATNACH, A.S. zit.n. STÜTTGEN, G., SCHAEFER, R.:
"Funktionelle Dermatologie"
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-
New York 1974
- 8 BRENDDEL, G. Die Beeinflussung der Vaso-
konstriktion der Lippenschleim-
haut durch Norphenylephrin unter
systematischer Gabe vasoaktiver
Medikamente
Med.dent.Diss. Berlin 1976
- 9 BUDDECKE, E. Grundriß der Biochemie
Walter de Greuter Verlag
Berlin-New York 1977
- 10 BURKET, L.W. Pigmentation of the oral tissues
in Burkets oral Medicine-Diagnosis
and Treatment
Edited by M.A.LYNCH, 7. Edition,
J.B. Lippincott Comp.
Philadelphie 1977
- 11 COCHRAN, A.J. zit.n. HERRMANN, F., IPPEN, H.,
SCHAEFER, H., STÜTTGEN, G.,:
"Biochemie der Haut"
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1973
- 12 COOKE, B.E.D. zit.n. HERRMANN, D.: "Oraler
Lichen ruber ohne Hautbeteiligung"
Med.Diss. Berlin 1962

- 13 CORTES, A.C. "Mal del Pinto" in
Abbotempo 2, 13,
Smeets-Druckerei Amsterdam (1965)

- 14 DANIEL, F., Praktische Dermatologie
MÜLLER, W. Firma BYK ESSEX München, 1980

- 15 DAYAN, D., Lipofuscin in human tongue muscle
DAVID, R.,
BUCHNER, A. Journal of Oral Path 8, 121, (1979)

- 16 DOERR, W., "Melanin Pigmentation" in
SEIFERT, G.,
UEHLINGEL, E. Spezielle pathologische Anatomie,
Springer Verlag Berlin-Heidel-
berg-New York, 1973

- 17 DOLBY, A.E. Oral mucosa in Health and Disease
Blackwell Scientific Publications
Oxford 1975

- 18 DUMMET, C.O., Oromucosal Pigmentation: An updated
BARENS, G. literary review
J.Periodont. 42, 1424, (1971)

- 19 EICHEL, B., Tobacco Smoke Toxicity: Loss of
SHARIK, H.A. human oral leukocyte funktion and
fluid-cell Metabolism
Science 166, 1424, (1969)

- 20 FASSKE, E., Pathologische Histologie der Mund-
MORGENROTH, H. höhle
S.Hirzel Verlag, Leipzig, 1964

- 21 FENSKE, N.
u. Mitarb. Blaugraue Hautpigmentation nach
Gabe von Minocyclin
Münch.med.Wschr. 123, 116 (1981)
- 22 FITZPATRICK, R.B. zit.n. STÜTTGEN, G., SCHAEFER, R.:
"Funktionelle Dermatologie"
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-
New York 1974
- 23 FRANKE, J. Über die verschiedenartige Reiz-
beantwortung des gesunden und er-
krankten Parodontiums - beurteilt
nach der Gewebetemperaturänderung
Dtsch.zahnärztl.Z. 9, 226 (1954)
- 24 FRERICH, G. Die Temperatur der Mundschleimhaut
und ihre Veränderung bei patholo-
gischen Prozessen
Med. Diss., Bonn 1956
- 25 FRY, L.,
ALMEYDA, J.R. The incidence of buccal pigmen-
tation in Caucasoids and Negroids
in Britain
Brit.J.Derm. 80, 224 (1968)
- 26 GIANSAANTI, J.S. Oral mucosae pigmentation
resulting from antimalarial
therapy
Oral Surg. 31, 66 (1971)

- 27 GRABEN, N., Akute schwere Bleiintoxikation
DOSS, M., bei Schweißern: Diagnose und
KLÖPPEL, H. A., Therapie.
WILHELMS, W., Therapiewoche 28, 8336, (1978)
v. TIEPERMANN, R.
- 28 GRAY, R. L. Pigmented lesions of the oral
cavity
Journal of Oral Surg. 36, 950,
(1978)
- 29 GREITHER, A. Pigmentanomalien in "Fortschritte
der praktischen Dermatologie und
Venerologie"
Springer Verlag, Berlin-Nürnberg-
New York 1976
- 30 HAIM, G. Elektronenmikroskopische Unter-
suchungen der pigmentierten Mund-
schleimhaut
Dtsch. zahnärztl. Z. 12, 1080, (1964)
- 31 HALTER, K. zit. n. HERRMANN, D.: "Oraler
Lichen ruber ohne Hautbeteiligung"
Med. Diss., Berlin, 1962
- 32 HANEKE, E. Fluorescence histochemical
demonstration of melanocytes in
human oral mucosa
Archives of oral Biology 22,
225, (1977)

- 33 HANEKE, E. Das Krankheitsbild der sogenannten Glossodynie. Eine Synopsis klinischer und histomorphologischer Untersuchungen unter besonderer Berücksichtigung vergleichender histologischer und fluoreszenzhistochemischer Befunde
Med.Habilitationsschrift Erlangen, 1978
- 34 HEDIN, C.A. Smokers Melanosis
Arch.Dermatol. 113, 1533, (1977)
- 35 HEDIN, C.A.,
LARSSON, A. Physiology and pathology of melanin pigmentation with special reference to the oral mucosa
Swed.Dent.J. 2, 113, (1978)
- 36 HEDIN, C.A.,
RONQUIST, G.,
FORSBERG, O. Cyclic nucleotide content in gingival tissue of smokers and non-smokers
Journal of Period.Res. 16, 337, (1981)
- 37 HEILGEIMER, G.B.,
BALDA, B.R. Irreversible toxische Depigmentierung
Münch.med.Wschr. 123, 47, (1981)
- 38 HERRMANN, D. Erkrankungen der Mundschleimhaut in "Praxis der Zahnheilkunde"
Urban/Schwarzenberg Verlag,
München-Wien-Baltimore, Ergänzung
1978

- 39 HERRMANN, D. Oraler Lichen ruber ohne Haut-
beteiligung
Med.Diss., Berlin, 1962
- 40 HERRMANN, D., Biochemie der Haut
IPPEN, H.,
SCHAEFER, H.,
STÜTTGEN, G. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973
- 41 HERZBERG, J. I. Pathogenese der Pigmentstörung
Münch.med.Wschr. 19, 900 (1964)
- 42 JOMBOW, K., zit.n. HEDIN, C.A., RONQUIST, G.,
FITZPATRICK, T.B. FORSTBERG, O.: "Cyclic nucleotide
content in gingival tissue of
smokers and non-smokers"
Journal of Period.Res. 16,
337, (1981)
- 43 KARLSON, P., Pathobiochemie
GEROK, W.,
GROSS, W. Thieme Stuttgart 1978
- 44 KERSCHBAUM, A. zit.n. SCHIEVELBEIN, H.:
"-Nikotin- Pharmalogie und Toxi-
kologie des Tabakrauchens"
Thieme Verlag Stuttgart 1968
- 45 KITANO, Y. zit.n. HEDIN, C.A., RONQUIST, G.,
FORSTBERG, O.: "Cyclic nucleotide
content in gingival tissue of
smokers and non-smokers"
Journal of Period.Res. 16,
337, (1981)

- 46 KLINGMÜLLER, G. Über dunkle Pigmentierungen durch
Atebrin und Anodiaquin
Der Hautarzt 14, 358, (1963)
- 47 KNOCHE, H. Lehrbuch der Histologie
Springer Verlag, Berlin-Heidel-
berg-New York 1979
- 48 KOCH, H. Blaue naevi der Mundschleimhaut
Dtsch.zahnärztl.Z. 30, 1022, (1970)
- 49 KONUKMAN, E. Ağız Hastalıkları, Cild II
Tan Ofset İstanbul, 1972
- 50 LARSON, P.S. zit.n. SCHIEVELBEIN, H.:
"-Nikotin- Pharmakologie und
Toxikologie des Tabakrauchens"
Thieme Verlag Stuttgart, 1968
- 51 LAWSON, W.,
ABACI, I.F.,
ZAK, F.G. The presence of melanocytes in the
human dental primordium: An ex-
planation for pigmented lesions
of the jaws
Oral Surg. 42, 375 (1976)
- 52 LERNER, A.B. zit.n. STÜTTGEN, G., SCHAEFER, R.:
"Funktionelle Dermatologie"
Springer Verlag Stuttgart, 1974

- 53 LESTER,P.,
MILLOT,J. Grundriß der Anthropologie. "Les
races humaines"
2.Aufl. Schauenburg Verlag/Lahr 1948
- 54 LINDQUIST,N.G.,
ULLBERG,S. Brug-induces Damage to Vision,
Hearing, Balance and Motility.
According to a common Mechanism.
Läkartidningen 72, 1217, (1975)
- 55 LÖFFLER,G.,
PETRIDES,P.E.,
WEISS,L.,
HARPER,H.A. Physiologische Chemie
Springer Verlag Berlin-Heidel-
berg-New York 1979
- 56 LUDWIG,E. Amalgambedingte Pigmentierung der
Mundschleimhaut und deren Fehl-
interpretationen
Aktuelle Dermatologie 2, 197 (1976)
- 57 MARTIN,R.,
SALLER,K. Lehrbuch der Anthropologie Band I,
II.
Fischer Verlag Stuttgart ab 1801
1962
- 58 MATHIS,H.,
HERRMANN,D. Erkrankungen der Mundschleimhaut
in "Klinik der Gegenwart" Band III,
Urban + Schwarzenberg Verlag
Berlin-München, Ergänzung Nov. 1968
- 59 McGUIRE,J.S. zit.n.PETZOLDT,D.: "Die morpholo-
gische Organisation der Melanocyten
in menschlicher Haut"
Zeitschrift für Dermatologie,
Venerologie und verwandte Gebiete
18, 481, (1967)

- 68 NAKAMURA, T.,
SUGINAKI, Y.,
OBATA, N.,
YAMAZAKI, N.,
TAKAZOE, I. Growth Inhibition of Strept. Mutans
by the black pigment (Haematin) of
bakterioides melaninogenicus
Arch.Oral.Biol. 23, 593 (1978)
- 69 NOSSEK, H. Zu den Grundlagen der Problematik
der exakten Temperaturmessung des
Zahnfleisches
Dtsch.zahnärztl.Z. 17, 388, (1962)
- 70 NEUMÜLLER, O.A. RÖMPPS CHEMIE-LEXIKON
-Tabak-, Band 6, T-Z S.3443-3452,
Frank'sche Verlagshandlung
Stuttgart, 1977
- 71 OKUDA, K.,
YANAGI, K.,
TAKAZOE, I. Coplement activation by proploni-
bakterium acnes and bakterioides me-
laninogenicus
Arch.Oral.Biol. 23, 911, (1973)
- 72 PAPE, H.-D. Die Früherkennung der malignen
Mundschleimhauttumoren unter be-
sonderer Berücksichtigung der
exfoliativen Cytologie
Carl Hanser Verlag München 1972
- 73 PETZOLDT, D. Die morphologische und funktionelle
Organisation der Melanocyten in
menschlicher Haut
Zeitschrift für Dermatologie,
Venerologie und verwandte Gebiete
18, 481, (1967)

- 74 PICHLER, K. Typische Pigmentierung der Wangenschleimhaut bei Tabakkauern
Wiener Medizinische Wochenschrift 6,
235 (1916)
- 75 POLLACK, J.J. Oral Anomalies in incontinentia
Pigmenti: A Report of a case
J.Md.State Dent.Assoc. 22, 12 (1979)
- 76 PORTHEINE, F. Blutuntersuchungen bei Rauchern im
Rahmen der Krebsfrüherkennung
(Tumorantigen CEA) - Rauchen oder
Gesundheit - Kongreß zum Weltge-
sundheitstag in Bad Godesberg
Neuland Verlagsgesellschaft,
Hamburg 1980
- 77 QUEVEDO, W.C. zit.n. HERRMANN, D., IPPEN, H.,
u. Mitarb. SCHAEFER, H., STÜTTGEN, G.: Biochemie
der Haut
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1980
- 78 RESNIK, C.S. Melasma Induced by Oral Contra-
septive Drugs
Journ.of the Amer. Medical
Association 199, 95 (1967)
- 79 ROBSON, R.H., zit.n. HEDIN, C.A., RONQUIST, G.,
FLUCK, D.C. FORSTBERG, O.: Cyclic nukleotide
in gingival tissue of smokers
and non-smokers
Journal of Periodont.Res. 16,
337 (1981)

- 80 SCHIEVELBEIN, H. Nikotin-Pharmakologie und Toxi-
kologie des Tabakrauchens
Thieme Verlag, Stuttgart 1968
- 81 SCHRIEFER, A. Über einen Fall von Hg-Saumbildung
infolge Salyrgantherapie
Dtsch.zahnärztl.Z. 5, 441 (1950)
- 82 SCHROEDER, H.E. Orale Strukturbiologie
Thieme, Stuttgart 1976
- 83 SCHUERMAN, H. Krankheiten der Mundschleimhaut
und der Lippen 2. Aufl.
Urban + Schwarzenberg München-
Berlin 1958
- 84 SEIFERT, G.,
HÄUPL, K.,
RIEDEL, H. Mundhöhle, Mundspeicheldrüse, Ton-
sillen und Rachen. Zähne und Zahn-
halteapparat/Spezielle patholo-
gische Anatomie
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-
New York 1966
- 85 SHAPIRO, L.,
ZEGARELLI, D.J. The solitary labial lentigo
Oral Surg. 31, 87 (1971)
- 86 SQUIER, C.A.,
JOHNSON, N.W.,
HOPPS, R.M. Human oral mucosa
Blackwell Scientific Publications
Oxford 1976

- 87 STÖFEN,D. Über die Mobilisierung des im Organismus angesammelten Bleis und ihre Folgen
Therapiewoche 28, 8484 (1978)
- 88 STRASSBURG,M.,
KNOLLE,G. Pigmentation und Tätowierung der Mundschleimhaut
Dtsch.zahnärztl.Z. 25, 1014 (1970)
- 89 STÜTTGEN,G. Die normale und pathologische Physiologie der Haut
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1965
- 90 STÜTTGEN,G.,
SCHAEFER,R. Funktionelle Dermatologie
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1974
- 91 SWENSON,H.M. The effect of cigarette smoking on plaque formation
J.Periodontology 50, 146 (1979)
- 92 TAHSİNOĞLU,M. Genel Patoloji ders Notları
İ.Ü.Dişhekimliği Fak., İstanbul 1969
- 93 TANAY,S. Genel Patoloji ders kitabı
Yeni Desen Matbaası - Ankara 1967
- 94 WASSERMANN zit.n. STÜTTGEN,G.,SCHAEFER,R.:
"Funktionelle Dermatologie"
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1974

- 95 WEATHERS,D.R., The labial melanotic macule
CORIO,R.L., Oral Pathology 42, 196 (1976)
CRAWFORD,B.E.,
GIANSAINTI,J.S.,
PAGE,L.R.
- 96 ZACHARIAE,I. Pigmentation of skin and oral
 mucosa after prolonged treatment
 with chloroquine
 Acta Dermato.vernerology 43,
 149, Stockholm (1963)

VII. ANHANG

Angaben zu den histologisch untersuchten Patienten

	<u>Name</u>	<u>Alter</u>	<u>Pat.Nr.</u>
1.	K.D.	25	678/79
2.	S.G.	46	65/81
3.	K.,C-B.	34	79/81
4.	K-R.,U.	35	233/81
5.	D.G.	57	464/81
6.	T.S.	24	541/81
7.	M.I.	18	549/81
8.	M.R.	35	573/81
9.	P.,K-D.	33	643/81
10.	P.G.	40	660/81
11.	L.W.	37	689/81
12.	L.H.	46	768/81
13.	S.E.	59	854/81
14.	K.,K-H.	26	968/81
15.	H.M.	19	1177/81
16.	T.M.	41	1472/81
17.	H.U.	39	1512/81
18.	F.A.	33	1559/81
19.	G.I.	46	1781/81
20.	T.S.	19	2006/81

Herrn Professor Dr.Dr. Dieter Herrmann danke ich
herzlich für seine wertvollen Ratschläge und seine
stets freundliche Unterstützung.

LEBENS LAUF

- 7.10.1946 Geboren in Antakya/Türkei als Sohn des
Berufsoffiziers Sami Özbayrak und seiner
Ehefrau Nazan Özbayrak (geb.Erkal)
- 1953 - 1958 Besuch der Grundschule in İstanbul
- 1958 - 1962 Besuch des österreichischen Gymnasiums
in İstanbul
- 1962 - 1967 Besuch und Abschluß des Atatürk-Gymnasiums
/Ankara, mathematisch-naturwissenschaft-
licher Zweig
- Juli 1967 Bestehen der Universitäts-Aufnahme-
prüfung und Immatrikulation an der
zahnmedizinischen Fakultät der
Universität Ankara
- Sept. 1968 Studienplatztausch ab 3.Semester zur
zahnmedizinischen Fakultät İstanbul
- 28.11.1972 Examen nach 10-semesterigem Studium
und Approbation
- Jan. 1973 - Angestellter Zahnarzt im Mediko-Sozial-
Jan. 1974 Zentrum der Universität Ankara
- Jan. 1974 - Militärzahnarzt als Reserveoffizier
Juli 1975 in Burdur/Türkei
- Aug. 1975 - Assistenzzahnarzt in der Praxis in
März 1977 Westheim / N.Marsberg
- April 1977 - Assistenzzahnarzt in der Praxis in
Mai 1977 Wuppertal
- 17.9.1977 Eheschließung mit Kollegin
Zümrüt Özbayrak (geb.Çakır)
- Juni 1977 - Assistenzzahnarzt in der Praxis in
Dez. 1979 Sterkrade/Oberhausen
- 20.6.1979 Geburt unserer Tochter Semin Özbayrak
- seit 1.1.1980 Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der
Abteilung für zentrale Aufnahme, Mund-
krankheiten und Röntgenologie der Klinik
und Poliklinik für Zahn-,Mund- und
Kieferheilkunde der Freien Universität
Berlin

